

**WIRKUNG DES D- UND L-ISOMERS DES OXAPROTILIN
AUF DIE SEKRETION VON WACHSTUMSHORMON ,
PROLAKTIN UND ACTH BZW. CORTISOL
BEIM MENSCHEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG
DER VERTRÄGLICHKEIT**

Renate Meißner

1985

*Diss
München
1986*

Aus der
Psychiatrischen Klinik der Universität München
Direktor Professor Dr. med. Hanns Hippus

WIRKUNG DES D- UND L-ISOMERS DES OXAPROTILIN AUF DIE SEKRETION
VON WACHSTUMSHORMON, PROLAKTIN UND ACTH BZW. CORTISOL BEIM MENSCHEN
UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER VERTRÄGLICHKEIT

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians Universität
zu München

vorgelegt von
Renate Meißner
aus München

München 1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hanns Hippus

Dekan : Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.3.1986

Herrn

OA Dr. med. G. Laakmann gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas, für die Anregung und Betreuung der Arbeit, sowie für die Einführung in die Methodik des wissenschaftlichen Arbeitens.

Herrn

Prof. Dr. med. H. Hippus danke ich für die Übernahme des Referates und die Möglichkeit, diese Arbeit an seiner Klinik durchzuführen.

Herrn

Prof. Dr. med. Müller danke ich für die Bestimmung der ACTH-Serumproben in seinen Labors.

Herrn

Prof. Dr. med. Matussek und seinen Assistentinnen Fr. Lampart und Fr. Gluba danke ich für die radioimmunologischen Bestimmungen der GH-, PRL- und Cortisolwerte meiner Arbeit.

Herzlich bedanken möchte ich mich darüberhinaus bei Frau L. Buchegger und besonders bei Frau I. Schütt für die Beratung und Hilfe bei der Anfertigung der Schreibarbeiten meiner Dissertation.

ABKÜRZUNGEN

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AG-AK-Komplex	Antigen-Antikörper-Komplex
CI	Chlorimipramin
cpm	counts per minute
CRF	Corticotropin-Releasing-Faktor
DA	Dopamin
DCI	Desmethylchlorimipramin
DMI	Desimipramin
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
FG	Freiheitsgrad
F-kon	konservativer F-Wert (GEISSER et GREENHOUSE; 12)
GH	Wachstumshormon
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
5-HT	5-Hydroxytryptophan
HVL	Hypophysenvorderlappen
IHT	Insulin-Hypoglykämie-Test
i.m.	intramuskulär
IU	internationale Einheit
i.v.	intravenös
125J-GH	radioaktiv mit Jod markiertes GH
kg	Kilogramm
MATP	mittlerer arterieller Blutdruck
mg	Milligramm
min	Minute

ml	Milliliter
mm HG	Millimeter Quecksilbersäule
NA	Noradrenalin
ng	Nanogramm
nM	Nanomolar
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
P	Proband
p.o.	peroral
pg	Pikogramm
Plac oder P (Legenden)	Placebo
PRL	Prolaktin
RR syst	systolischer Blutdruck
RR diast	diastolischer Blutdruck
SAQ	Summe der Abweichungsquadrate
SD	standard deviation
SE	standard error
t	Zeit
µg	Mikrogramm
µM	Mikromolar
µU	Mikrounit
$\bar{x}$	Mittelwert

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

- 1 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG
 - 1.1 Wirkungen der Antidepressiva auf Neurotransmitter und HVL-Hormone
 - 1.1.1 Wachstumshormon (GH)
 - 1.1.2 Prolaktin (PRL)
 - 1.1.3 ACTH und Cortisol
 - 1.2 Wirkprofile einzelner Antidepressiva am Beispiel des Oxaprotilin und seiner beiden Isomere D- und L-Oxaprotilin
 - 1.3 Fragestellung
- 2 PLANUNG UND DURCHFÜHRUNG DER STUDIE
- 3 METHODIK
 - 3.1 Probanden
 - 3.2 Versuchsablauf
 - 3.3 Bestimmungsmethoden
 - 3.4 Auswertung
- 4 ERGEBNISSE
 - 4.1 Teilstudie 1
 - L-Oxaprotilin (75 mg, 150 mg, 225 mg, 300 mg p.o.) im Vergleich zu Placebo
 - 4.1.1 Hormonsekretion

- 4.1.1.1 Wachstumshormon (GH)
- 4.1.1.2 Cortisol
- 4.1.1.3 Prolaktin (PRL)
- 4.1.2 Klinische Parameter und Verträglichkeit
 - 4.1.2.1 Blutzucker
 - 4.1.2.2 Puls und Blutdruck
 - 4.1.2.3 Elektrokardiogramm
 - 4.1.2.4 Nebenwirkungen
- 4.2 Teilstudie 2
 - D-Oxaprotilin (12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg p.o.) im Vergleich zu Placebo
 - 4.2.1 Hormonsekretion
 - 4.2.1.1 Wachstumshormon (GH)
 - 4.2.1.2 Cortisol
 - 4.2.1.3 Prolaktin (PRL)
 - 4.2.2 Klinische Parameter und Verträglichkeit
 - 4.2.2.1 Blutzucker
 - 4.2.2.2 Puls und Blutdruck
 - 4.2.2.3 Elektrokardiogramm
 - 4.2.2.4 Nebenwirkungen
- 4.3 Teilstudie 3
 - L-Oxaprotilin versus D-Oxaprotilin
 - 4.3.1 Hormonsekretion
 - 4.3.1.1 Wachstumshormon (GH)
 - 4.3.1.2 ACTH
 - 4.3.1.3 Cortisol
 - 4.3.1.4 Prolaktin (PRL)

5	DISKUSSION
6	ZUSAMMENFASSUNG
7	TABELLARISCHER ANHANG
8	LITERATURVERZEICHNIS
9	LEBENS LAUF

EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Wirkungen der Antidepressiva auf Neurotransmitter und HVL-Hormone

Seit Anfang der siebziger Jahre ist bekannt, daß trizyklische Antidepressiva über eine Wiederaufnahmehemmung verschiedener Neurotransmitter die Funktion zentraler aminerges Neuronen beeinflussen. Diese im Hypothalamus gelegenen Neuronensysteme steuern ihrerseits über sog. Releasing- und Inhibiting-Faktoren über das Pfortadersystem die Sekretion der HVL-Hormone. Zahlreiche Untersuchungen hatten ergeben, daß unterschiedliche Antidepressiva die Wiederaufnahme der hypothalamischen Neurotransmitter NA, DA und 5-HT unterschiedlich stark beeinflussen (MAITRE et WALDMEIER; 39), (DELINI-STULA; 7), (HYTTEL; 15). Der Wiederaufnahmehemmende Effekt umfaßt bei den meisten Antidepressiva sowohl Noradrenalin als auch Serotonin und zu einem geringeren Teil auch Dopamin (MAITRE et MOSER; 40). Diese unterschiedliche Beeinflussung der Wiederaufnahmehemmung von Neurotransmittern führt ihrerseits zu einer unterschiedlichen Ausschüttung der HVL-Hormone (CARLSSON; 3).

Wachstumshormon

BLACKARD et HEIDINGSFELDER (2) konnten in ersten Studien mit Hemmstoffen des adrenergen Übertragungssystems zeigen, daß vor allem bei der Regulation der GH-

Ausschüttung beim Menschen dem NA eine entscheidende Rolle zukommt: Durch Insulinhypoglykämie ausgelöste GH-Sekretionserhöhungen (ROTH et GLICK; 48) wurden bei gesunden Probanden nach gleichzeitiger Gabe eines Alpharezeptorenblockers, wie Phentolamin, signifikant gehemmt. Betablockade mittels Propranolol dagegen führte zu einer verstärkten GH-Antwort.

Daraus konnte gefolgert werden, daß Alpharezeptoren einen verstärkenden Effekt, Betarezeptoren dagegen einen hemmenden Einfluß auf die GH-Ausschüttung ausüben.

Diese Befunde konnten in der folgenden Zeit durch eine Vielzahl von Untersuchungen gestützt werden (IMURA et KATO; 16), (MAANY; 38), (CHECKLEY; 5), (MATUSSEK; 42,43).

LAAKMANN (32) zeigte in einem systematischen Untersuchungsansatz, daß das trizyklische Antidepressivum Desimipramin (DMI) bei gesunden Probanden zu einer reproduzierbaren, dosisabhängigen GH-Stimulation führt.

Vom DMI war bekannt, daß es vor allem über die Wiederaufnahme-Hemmung von NA und weniger von 5-HT wirkt (LIDBRINK, JONSSON et FUXE; 37). Das vorwiegend Serotonin-Wiederaufnahme-hemmende Antidepressivum Clomipramin (CI) bewirkte demgegenüber nur bei der Hälfte der Probanden eine GH-Sekretionserhöhung (LAAKMANN et GUGATH; 31).

.1.2 Prolaktin

Bereits 1972 hatten FRANTZ und TURKINGTON von Hyperprolaktinämien bei Patienten berichtet, die mit den Antidepressiva Amitriptylin und Imipramin therapiert wurden (FRANTZ; 10), (TURKINGTON; 52).

LAAKMANN (22) zeigte, daß Nomifensin, ein vorwiegend dopaminerg wirksames Antidepressivum, bei gesunden Probanden die PRL-Stimulation signifikant hemmen konnte (LAAKMANN et GUILLERY; 22).

1984 zeigte LAAKMANN (LAAKMANN, SCHÖN et al.; 32) - LAAKMANN, GUGATH et al.; 31), daß es bei gesunden Probanden nach Gabe von Desimipramin zu einem dosisabhängigen, signifikanten Sekretionsanstieg von PRL kam, der unter Clomipramin noch deutlicher zutage trat. Diese Steigerung der PRL-Sekretion führte er auf die Serotonin-Wiederaufnahme-hemmende Potenz der beiden Pharmaka zurück und unterstrich damit die Vermutung von MARTIN, REICHLIN und BROWN (41), daß serotonerge Neuronen möglicherweise die Ausschüttung des Prolaktin-Releasing-Hormons bewirken. Dabei erwies sich, wie bereits erwähnt, CI als wesentlich potenter als DMI. Verschiedene andere Forscher bestätigten allerdings diese Ergebnisse nicht (HUGHES; 14), (COLE; 6), (JONES; 17), (WIDERLÖV; 54) u.a., was möglicherweise auf die Applikationsform zurückgeführt werden muß. Selbst LAAKMANN (20, 22, 23) konnte keine signifikante Beeinflussung des PRL nach p.o.- und i.m.-Gabe von DMI und CI erzielen.

1.1.3 ACTH und Cortisol

Ein drittes HVL-Hormon erlangte in der Antidepressiva-Forschung seit Anfang der siebziger Jahre zunehmende Bedeutung: Das ACTH und damit einhergehend das Cortisol. Die Beteiligung aminergner Neuronen des Hypothalamus an der Aktivierung des Corticotropin-releasing-factors (CRF) gilt heute als sicher. Allerdings konnten bisher keine eindeutigen Aussagen gemacht werden, welches biogene Amin eine Hemmung bzw. Ausschüttung des CRF bewirkt.

NAKAI et al. (45) hatten in Untersuchungen am Menschen gefunden, daß Methoxamin, ein alphaadrenerges Stimulans, einen Anstieg der ACTH- und Cortisolspiegel hervorruft. Durch gleichzeitige Gabe von Phentolamin (= Alphablocker vgl. BLACKARD, HEIDINGSFELDER; 2) konnten sie diesen Hormonanstieg unterdrücken.

Propranolol, ein Betarezeptorenblocker, verursachte, nach Stimulation durch Methoxamin, dagegen keine Veränderung der Hormonspiegel. Ein, durch Insulinhypoglykämie ausgelöster Cortisol-Anstieg konnte wiederum durch Propranolol verstärkt, durch Phentolamin dagegen signifikant inhibiert werden (NAKAI et al.; 45).

REES et al. (47) waren in ähnlichen Studien mit dem Insulinhypoglykämietest zu dem gleichen Ergebnis gekommen, sodaß eine alphaadrenerg vermittelte Stimulation und eine betaadrenerg vermittelte Hemmung der ACTH-, Cortisol-Sekretion von vielen Forschern als wahrscheinlich angenommen wurde.

LAL (35), LANCRANJAN (36), sowie WILCOX (56) konnten diese Befunde in Studien am Menschen nicht bestätigen.

In seinen Untersuchungen mit den trizyklischen Antidepressiva DMI und CI zeigten LAAKMANN et al. (31), daß DMI (ein vorwiegend NA-Wiederaufnahme-Hemmer) bei gesunden Probanden nach i.v.-Applikation zu einer dosisabhängigen Cortisol-Stimulation führt. CI, ein vorwiegend Serotonin-Wiederaufnahme-hemmendes Antidepressivum führt ebenfalls zu einer dosisabhängigen Cortisol-Sekretionserhöhung, wobei sowohl durch DMI als auch durch CI in gleicher Dosierung eine vergleichbare ACTH- bzw. Cortisol-Ausschüttung erzielt wurde.

LAAKMANN et al. untersuchten daraufhin in neuen Versuchsansätzen die Wirkung von Rezeptorblockern auf die Antidepressiva-bedingte ACTH- und Cortisol-Stimulation. Dabei stellte sich heraus, daß Methysergid, ein 5-HT-Rezeptorblocker, Phentolamin (Alpha-1-Alpha-2-Blocker) und Propranolol (Betablocker) die DMI-bedingte Cortisol-Stimulation nicht beeinflussen konnten während Prazosin, ein Alpha-1-Rezeptorblocker, die ACTH- und Cortisol-Ausschüttung signifikant erniedrigte, und Yohimbin (Alpha-2-Blocker) die Sekretion von ACTH und Cortisol signifikant erhöhte (LAAKMANN, WITTMANN et al.; 30), (LAAKMANN, ZYGAN et al.; 34), (LAAKMANN, SCHÖN et al.; 33).

PLONK (46) hatte mit Methysergid eine signifikante Hemmung der IHT-bedingten Cortisol-Erhöhung gezeigt.

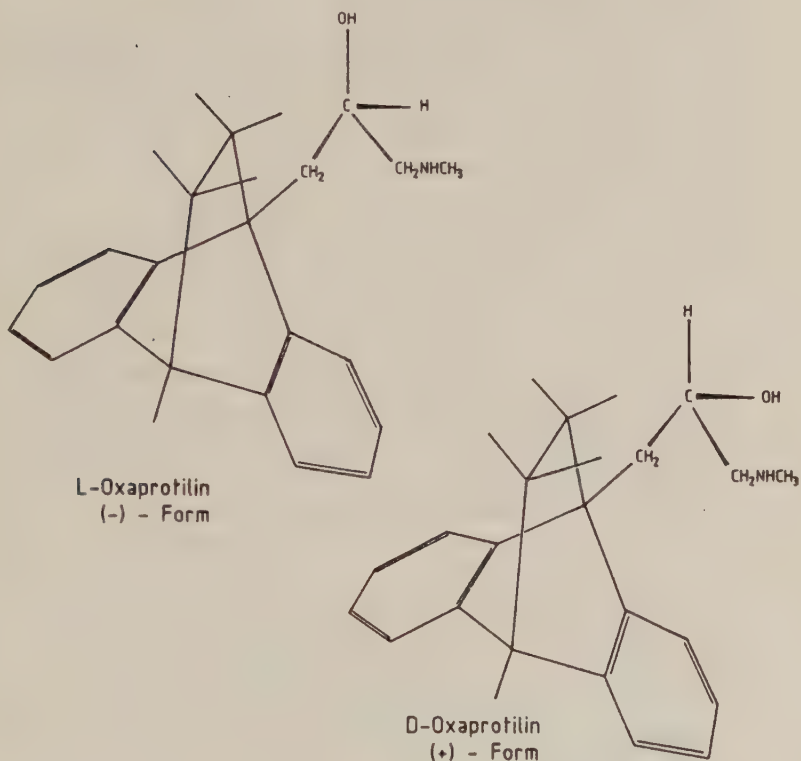
All das ließ wiederum die Frage offen, ob die Antidepressiva-bedingte ACTH-, Cortisol-Erhöhung über eine noradrenerge oder/und eine serotonerge Wiederaufnahme-Hemmung dieser Substanzen ausgelöst wird.

1.2 Wirkprofile einzelner Antidepressiva am Beispiel des Oxaprotilin und seiner beiden Isomeren D- und L-Oxaprotilin

Eine der großen Schwierigkeiten der Antidepressiva-Forschung lag bis jetzt wie im vorigen dargestellt, darin, daß keine Substanzen zur Verfügung standen, die ihre Wirkung auf nur einen Neurotransmitter entfalten. Dadurch wurde die Zuordnung der einzelnen HVL-Hormone GH, ACTH und PRL sowie des NNR-Hormons Cortisol zu den jeweiligen Neurotransmittern NA, 5-HT und DA sehr schwierig.

Diese Situation hat sich mit der Einführung neuerer Antidepressiva geändert, da sich unter ihnen einige befinden, von denen in in-vitro-Versuchen am Rattenhirn nachgewiesen werden konnte, daß sie relativ selektiv auf einen Neurotransmitter wirken. Als Beispiele seien hier Citalopram und Zimelidin als monoaminerge Wiederaufnahme-Hemmer von Serotonin, und Oxaprotilin als ein solcher von NA genannt (HYTTEL; 15). Dieses Oxaprotilin, ein tetrazyklisches Antidepressivum, das bisher nur als Racemat vorlag, konnte in jüngster Zeit in seine beiden optischen Isomeren, das linksdrehende

L-Oxaprotilin und das rechtsdrehende D-Oxaprotilin
aufgespalten werden (WALDMEIER et BAUMANN; 53).



Diese Enantiomere sind deshalb von Bedeutung, da die D-Form in vitro die NA-Wiederaufnahme 3000mal stärker als die L-Form hemmt und somit in ihrer Potenz etwas höher als das Imipramin und Maprotilin liegt (WALDMEIER et BAUMANN; 53):

Vergleich der NA- bzw. 5-HT-Wiederaufnahme-hemmenden
Potenz verschiedener Antidepressiva (gemessen an Sy-
naptosomen des Rattenhirns)

MEDIKAMENT	(3-H)NA-WIEDERAUFN. IC-50 (μM)	(3-H)5-HT-WIEDERAUFN. IC-50 (μM)
Oxaprotilin	0.0046	25
D-Oxaprotilin	0.0036	ND
L-Oxaprotilin	3	ND
Imipramin	0.046	0.55
Maprotilin	0.046	Über 100

3-H = Tritium-markiert; IC-50 = Konzentration eines Pharmakons, die nötig ist, um 50% des Amins in seiner Wiederaufnahme in die präsynaptischen Vesikel zu hemmen; die IC-50-Werte wurden durch graphische Interpolation aus Dosis-Wirkungskurven durch Zweifachbestimmung ermittelt; ND = nicht nachweisbar;

modifiziert nach WALDMEIER et BAUMANN (53)

HYTTEL (15) bestätigte das in weiteren Versuchen: Er fand, daß D-Oxaprotilin mit einer IC-50 von 0,001 μM dem potentesten NA-Reuptake-Hemmer Desimipramin mit einer IC-50 von 0,0009 μM gleichzusetzen ist. Allerdings ist das D-Oxaprotilin im Gegensatz zum DMI praktisch frei von jeder Serotonin- oder DA-Wiederaufnahme-hemmenden Wirkung und L-Oxaprotilin zeigt zusätzlich praktisch keine NA-Wiederaufnahme-hemmende Potenz.

Fragestellung

- Welcher Unterschied besteht zwischen Placebo und dem, in ansteigender Dosierung verabreichten, L-Oxaprotilin (Nicht-NA-Wiederaufnahme-Hemmer) hinsichtlich seiner Verträglichkeit und Stimulation von GH, Cortisol und PRL?
- Welcher Unterschied besteht zwischen Placebo und dem, in ansteigender Dosierung verabreichten, D-Oxaprotilin (relativ selektiver NA-Wiederaufnahme-Hemmer) hinsichtlich seiner Verträglichkeit und Stimulation von GH, Cortisol und PRL?
- Kann die Spezifität einer eventuellen Stimulation durch eine Dosisabhängigkeit belegt werden?
- Lassen sich eventuelle Unterschiede in einem direkten Vergleich in gleicher Dosierung am gleichen Probanden und an einem größeren Kollektiv ebenfalls nachweisen?

PLANUNG UND DURCHFÜHRUNG DER STUDIE

Die Studie gliedert sich in drei Teile:

- Wir untersuchten zuerst an sechs gesunden männlichen Probanden die linksdrehende Form des tetrazyklischen Antidepressivums Oxaprotilin in ansteigender Dosierung (75 mg, 150 mg, 225 mg und 300 mg) p.o. hinsichtlich seiner Beeinflussung der Wachstumshormon-, Cortisol- und Prolaktin-Sekretion. Bei Prolaktin war zunächst eine Bestimmung der Sekretionswerte unter maxi-

maler Dosis (300 mg) vorgesehen, die nur für den Fall, daß sich dabei ein deutlicher Hormonanstieg ergeben würde, auf die anderen Dosierungen ausgedehnt werden sollte.

Die Hormonausschüttung unter Medikation wurde mit derjenigen unter Placebo verglichen, wobei die Probanden nicht wußten, welche Dosierung sie erhielten und ob es sich dabei um Verum oder Placebo handelte (Einfachblindstudie).

Die Verträglichkeit des Medikamentes prüften wir anhand klinischer Parameter wie Puls-, Blutdruck- und Blutzuckerverhalten sowie EKG. Subjektiv angegebene Nebenwirkungen wurden protokolliert.

- Im zweiten Teil der Studie wurde die rechtsdrehende Form des Oxaprotilin an weiteren sechs Probanden getestet, wobei wir aufgrund möglicher, in der Literatur (DELINI-STULA, VASSOUT et al; 9) beschriebener stärkerer Nebenwirkungen mit der Dosierung 12,5 mg p.o. beginnen und bei guter Verträglichkeit auf 25 mg, 50 mg bis 75 mg Maximaldosis steigern wollten. Ansonsten wurde ebenso verfahren wie für L-Oxaprotilin beschrieben.
- Im letzten Teil verglichen wir den Effekt von D- und L-Oxaprotilin in gleicher Dosierung an einer größeren Gruppe im Hinblick auf ihre GH-, ACTH-, Cortisol- und PRL-Stimulation. Insgesamt 12 Probanden erhielten einmal 75 mg L-Oxaprotilin (linksdrehendes Isomer) und einmal 75 mg D-Oxaprotilin (rechtsdrehendes Isomer).

METHODIK

3.1 Probanden

Die Prüfung der Medikamente wurde an gesunden männlichen Probanden im Alter zwischen 18 und 35 Jahren durchgeführt, die alle schriftlich ihr Einverständnis zur Durchführung der Untersuchungen gegeben hatten.

Sie mußten sich einer eingehenden körperlichen Voruntersuchung und Anamneseerhebung unterziehen. EKG und EEG wurden abgeleitet und folgende Laborwerte bestimmt: Elektrophorese, Blutzucker, großes und kleines Blutbild, GPT, GOT, Bilirubin, Natrium, Kalium und Kreatinin. Um störende Einflüsse auf das Endokrinium der Untersuchungspersonen und den Metabolismus der Prüfsubstanzen auszuschließen, durften die Probanden mindestens vier Wochen vor Untersuchungsbeginn keine Medikamente eingenommen und 24 Stunden vor Beginn der Tests keinen Alkohol getrunken haben.

3.2 Untersuchungsablauf

Die Probanden kamen am Untersuchungstag morgens um 8 Uhr 00 +/-30 Minuten nüchtern und hatten ausreichend (mindestens sechs Stunden) geschlafen. Eine Stunde vor Applikation des Medikamentes wurde ein venöser Zugang in die Cubitalvene gelegt, der während der gesamten Untersuchungsdauer mit physiologischer NaCl-Lösung gespült wurde. Über diesen Verweilkatheter wurde zu den Meßzeiten Blut aus der Vene entnommen. EKG, Puls und Blutdruck wurden zu denselben Zeiten registriert und zusammen mit

den Nebenwirkungen dokumentiert. Die Blutabnahmen erfolgten nach dem unten aufgeführten Zeitplan. Zum Zeitpunkt 0 erhielt der Proband das Medikament per os.

ZEITPLAN

-60 0 30 60 90 120 150 180 210 240 300 min.
 I ——— I ——— I ——— I ——— I ——— I ——— I ——— I ——— I ——— I

(EKG, Puls, RR, Hormone, Blutzucker)

Da wir bei den Messungen keine medikamentenunabhängigen, z.B. durch Streß oder andere äußere Einflüsse ausgelösten Hormonanstiege erzielen wollten, erhielt jeder Proband während der gesamten Untersuchung ein Zimmer für sich allein, in dem er ungestört blieb. Da es jedoch im Tiefschlaf zu spontanen GH-Ausschüttungen kommen kann (TAKAHASHI et al.; 51), mußten die Probanden wachbleiben, was der Untersucher über eine Videokamera kontrollieren konnte.

3.3 Bestimmungsmethoden

Die Hormone GH, ACTH, Cortisol und PRL wurden radioimmunologisch mit Hilfe eines käuflichen Radio-Immuno-Assays (RIA) bestimmt.

Das Prinzip des RIA beruht auf der kompetitiven Verdrängung eines radioaktiv markierten Antigens (z.B. 125J-GH) von der Bindung an einen spezifischen Antikörper durch das, in der Probe befindliche, nicht markierte Antigen (z.B. GH).

Das durch diese Verdrängung freigesetzte markierte Anti-

gen (z.B. 125J-GH) muß nun in einem zweiten Schritt von dem neu gebildeten AG-AK-Komplex abgetrennt werden. In einem dritten Schritt erfolgt dann die Messung der Radioaktivität entweder des freigesetzten abgetrennten Antigens oder des im AG-AK-Komplex verbliebenen nicht verdrängten Antigens (z.B. 125J-GH) in einem Gamma-Szintillationszähler. In den hier verwendeten Kits erfolgt die Trennung (Schritt zwei) mit einem zweiten Antikörper, der mit dem AG-AK-Komplex ein Präzipitat bildet, wobei das in der Bindung verbliebene markierte AG nach Zentrifugation im Gammazähler erfaßt wird. Die Zahl der gemessenen Counts pro Minute (cpm) verhält sich umgekehrt proportional zur Menge des, in der Probe befindlichen, nicht markierten Antigens (z.B. GH).

Um die gezählten Counts (cpm) einer bestimmten Menge Hormon zuordnen zu können, müssen in einem eigenen Ansatz alle oben erwähnten Schritte mit einer bekannten Menge nicht markierten Antigens durchgeführt werden - man erhält eine Standardkurve -. Anhand dieser Standardkurve kann man nun mit Hilfe der gemessenen Radioaktivität die Hormonmenge in einer unbekannten Probe genau bestimmen (z.B. GH-Wert der Probe in ng/ml).

Voraussetzung für exakte Messungen sind u.a. das Vorhandensein spezifischer Antikörper (Spezifität des Testes) und die saubere Trennung von gebundenem und ungebundenem Antigen. GH wurde mit dem CIS-Kit 125J-GH bestimmt, PRL mit dem CIS-Kit für PRL (30,4 IuU MRC 75/504 = 1 ng NIH-VLS). Für die Cortisolbestimmung wurde ein Cortisol

premix RIA Kit von BIOSIGMA verwendet.

Der ACTH-RIA wurde nicht in unserem Labor durchgeführt, da bei dieser noch nicht routinemäßig eingeführten Bestimmungsmethode immer noch eine erhebliche Schwierigkeit darin besteht, den spezifischen N-terminalen Antikörper nach Plasmaextraktion in ausreichender Menge zu isolieren und den einzelnen Labors zur Verfügung zu stellen. Die Messung fand nach der Methode von MÜLLER et al. (44) und unter seiner Leitung in der MED. KLINIK ZIEMSEN-STRASSE der UNIVERSITÄT MÜNCHEN statt.

Der Blutzucker wurde nach der Hexokinasmethode bestimmt.

3.4

Auswertung

Neben der deskriptiven Beschreibung wurden alle Einzelwerte tabellarisch geordnet und Mittelwert ($\bar{x}$), Standardabweichung (SD) und Standarderror of the mean (SE) errechnet.

Als Meßgröße für die Gesamthormonausschüttung während der Untersuchung diente die Fläche unter den Meßkurven von GH, ACTH, Cortisol und PRL (von $t = 0 - 240$ min), die nach der Methode von SIMPSON (49) bestimmt wurde. Die Flächen wurden in Form von Säulendiagrammen bildlich dargestellt. In den Teilstudien 1 und 2 verglichen wir die Gesamthormonausschüttung bei den verschiedenen Dosierungen von L-Oxaprotilin und Placebo bzw. D-Oxaprotilin und Placebo deskriptiv und mittels

einfaktorieller Varianzanalyse mit Meßwiederholung.
 Der berechnete F-Wert wurde sowohl mit dem kritischen F-Wert der Tabelle entsprechend der errechneten Anzahl von Freiheitsgraden ($p - 1$ Zählerfreiheitsgrade und $p - 1 \times n - 1$ Nennerfreiheitsgrade - normaler F-Test) als auch mit dem kritischen F-Wert für 1 Zählerfreiheitsgrad und $n-1$ Nennerfreiheitsgrade verglichen (konservativer F-Test nach GEISSER und GREENHOUSE; 12). Nur wenn der konservative F-Test mindestens auf dem 5% - Niveau signifikant war, wurde eine Differenzenmatrix zum Vergleich der einzelnen Mittelwerte erstellt. Der Vergleich der Mittelwerte in dieser Matrix erfolgte mit dem SCHEFFE - Test. In Teilstudie 3 wurde die Gesamthormonausschüttung von L- gegen D-Form bei 75 mg p.o. neben der deskriptiven Auswertung auf statistisch signifikante Unterschiede hin geprüft. Da die Probanden in beiden Gruppen die gleichen waren, wurde hier der zweiseitige Student-t-Test für verbundene Stichproben angewendet. Die Blutdrucke wurden als arterielle Mitteldrucke nach der Formel $MAP = RR \text{ diast.} + 1/3 (RR \text{ syst.} - RR \text{ diast.})$ berechnet und anschließend tabelliert. Varianzanalyse, Integrale, t-Tests und Zeichnungen wurden mittels Computer erstellt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Teilstudie 1

L-Oxaprotilin (75, 150 mg, 225 mg und 300 mg p.o.) im
Vergleich zu Placebo

4.1.1. Hormonsekretion

4.1.1.1 Wachstumshormon

Bei fünf Probanden lagen die GH-Werte vor Gabe des Medikamentes unter 4 ng/ml, was der Basalsekretion entspricht (bis zu 5 ng/ml CATT; 4). Lediglich ein Proband (2) stimulierte GH durchgehend bei allen Dosierungen bereits eine Stunde vor Medikamenteneinnahme bzw. zum Zeitpunkt $t = 0$ min auf Werte über 30 ng/ml. Er wurde deshalb aus der endokrinologischen Untersuchung herausgenommen und die Zahl der Testpersonen wurde auf fünf beschränkt.

Diese fünf Probanden (1, 3, 4, 5, 6) erhielten zunächst Desimipramin 0,6 mg/kg i.v., um zu ermitteln, ob es sich bei allen um sog. Stimulierer (GH-Ausschüttung größer als 5 ng/ml) handelte. 30 bis 60 min nach Applikation kam es bei vier Probanden (1, 4, 5, 6) zu einer GH-Stimulation über 20 ng/ml. Ein Proband (3) erreichte bei $t = 45$ min. einen Maximalwert von 12 ng/ml (Abb.1) (Tab. 1*).

* Tabellen siehe Anhang, Kapitel 7

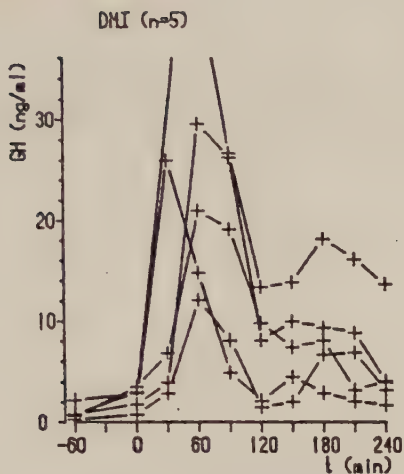


Abb. 1: GH-Sekretion (ng/ml) nach DMI 0,6 mg/kg KG i.v. (n = 5)

In der Placebogruppe zeigten sich bei drei Probanden (P. 1 t = 150 min, P. 5 t = 90 min und P. 6 t = 30 min) GH-Anstiege über 5 ng/ml (Abb. 2) (Tab. 2).

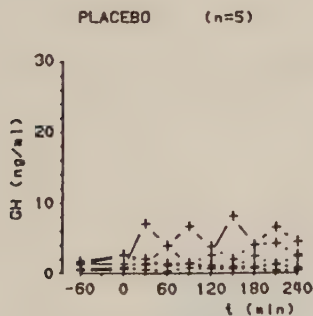


Abb. 2: GH-Sekretion (ng/ml) nach Placebo p.o. (n = 5)

Nach Gabe von 75 mg L-Oxaprotilin p.o. kam es bei keinem der Probanden zu einer Wachstumshormonstimulation über 3 ng/ml (Abb. 3) (Tab. 3).

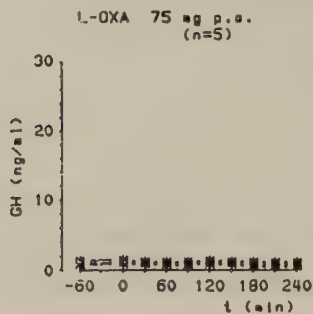


Abb. 3: GH-Sekretion (ng/ml) nach L-Oxaprotilin 75 mg p.o. (n = 5)

Die Applikation von 150 mg L-Oxaprotilin ergab bei zwei Probanden (1 und 5) 60 min und 90 min nach Einnahme erhöhte GH-Werte von 30 ng/ml bzw. 20 ng/ml (Abb. 4) (Tab. 4).

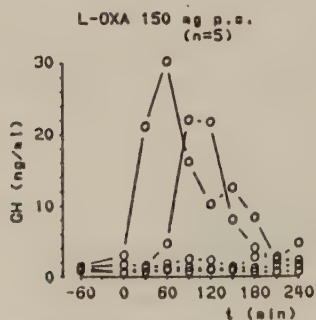


Abb. 4: GH-Sekretion (ng/ml) nach L-Oxaprotilin 150 mg p.o. (n = 5)

Nach 225 mg zeigten zwei Probanden (4 und 5) bei $t = 90$ min einen GH-Wert von 15,3 bzw. 13,6 ng/ml (Abb. 5) (Tab. 5).

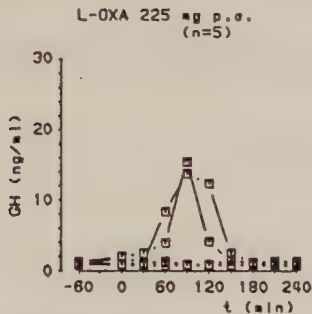


Abb. 5: GH-Sekretion (ng/ml) nach L-Oxaprotilin 225 mg p.o. (n = 5)

Nach der Höchstdosis von 300 mg kam es bei den Probanden 5 und 6 zum Zeitpunkt $t = 120$ min zu Werten von 13,3 bzw. 18,9 ng/ml (Abb. 6) (Tab. 6).

Hierbei muß erwähnt werden, daß nur Proband 5 bei Dosissteigerung wiederholte GH-Anstiege aufwies.

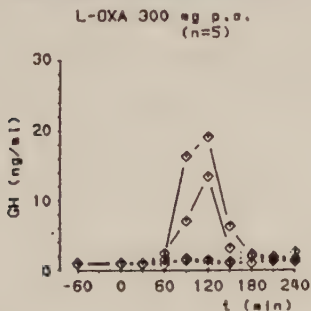


Abb. 6: GH-Sekretion (ng/ml) nach L-Oxaprotilin 300 mg p.o. (n = 5)

Die Mittelwertskurven (Abb. 7) ergaben für Placebo und 75 mg L-Oxaprotilin zu keinem Zeitpunkt eine GH-Sekretionssteigerung über 3 ng/ml; nach der Dosierung von 150 mg lag der Maximalwert bei 8,5 ng/ml ($t = 90$ min), bei 225 mg lag der maximale Wert bei 6,3 ng/ml. Nach 300 mg L-Oxaprotilin betrug er 7,2 ng/ml zum Zeitpunkt $t = 120$ min.

Bei Untersuchungsbeginn und -ende lagen alle Werte unter 5 ng/ml.

Diese geringfügigen Erhöhungen der Mittelwertskurven unterschieden sich nicht dosisabhängig.

Um ein Maß für die GH-Ausschüttung über die gesamte Untersuchungsdauer zu erhalten, wurden die Flächen unter den Mittelwertskurven nach SIMPSON (49) integriert ($t = 0 - 240$ min) (Abb. 8). Die Flächen von Placebo, 75, 225 und 300 mg L-Oxaprotilin unterscheiden sich nur unwesentlich. Nach 150 mg wurde eine Fläche errechnet, die etwa das Doppelte derjenigen von Placebo erreicht. Eine dosisabhängige Veränderung läßt sich nicht erkennen. Die einfaktorielle Varianzanalyse zwischen den einzelnen Dosierungen und Placebo ergab keinen signifikanten Unterschied.

Varianzanalyse:

F = 1.803 p = 0.177 nicht signifikant!

F kon (1/4): p = 0.25 nicht signifikant!

(F kon (1/4) = konservativer F-Wert mit 1 Zähler- und 4
Nennerfreiheitsgraden nach GEISSER und GREENHOUSE; 12)

SAQ t = 2.49754E + 06 FG t = 4

SAQ f = 5.54213E + 06 FG f = 16

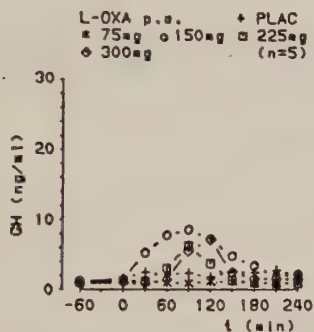


Abb. 7: GH-Sekretion (ng/ml) nach Placebo (Plac) und L-Oxa-
protilin p.o. (n = 5)
Darstellung der Mittelwertskurven

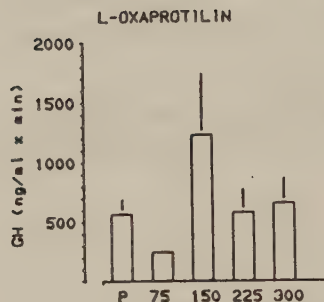


Abb. 8: GH-Sekretion (ng/ml x min) nach Placebo (P) und L-Oxaprotilin p.o. in den Dosierungen 75 mg, 150 mg, 225 mg und 300 mg
Flächen unter den Mittelwertskurven ($t = 0-240$ min)

Es konnte also weder deskriptiv noch statistisch ein systematischer GH-stimulierender Effekt nach L-Oxaprotilin (75, 150, 225 und 300 mg) im Vergleich zu Placebo festgestellt werden.

4.1.1.2 Cortisol

Bei allen fünf Probanden lagen die Cortisol-Ausgangswerte bei $t = -60$ min zwischen 10 und 30 $\mu\text{g}/100$ ml, was dem Normbereich einer morgendlichen Cortisol-Sekretion entspricht. Mit einer Ausnahme (P. 3 bei 150 mg-Dosierung Abb. 11) zeigten alle Probanden unter allen Dosierungen einen deutlichen Cortisol-Abfall bis zum Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme.

Nach Placebo ergaben die Einzelwerte einen weiteren Abfall der Hormonkonzentrationen, mit Ausnahme von Proband 4, der bei $t = 120$ min einen Anstieg von $10,2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ auf $16,1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ hatte (Abb. 9) (Tab. 7).

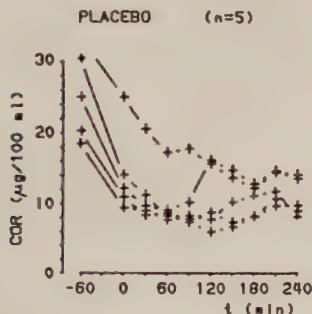


Abb. 9: Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach Placebo p.o. (n = 5)

Nach Applikation von 75 mg L-Oxaprotilin fielen die Werte bis zum Ende der Untersuchung kontinuierlich bis auf unter $10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ab (Abb. 10) (Tab. 8).

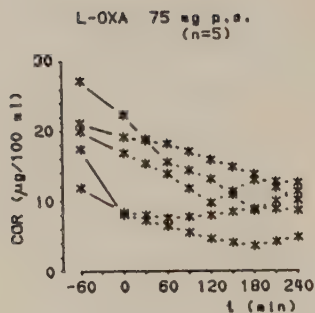


Abb. 10: Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach L-Oxaprotilin 75 mg p.o. (n = 5)

Nach 150 mg L-Oxaprotilin kam es bei den Probanden 3 und 4 zum Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme bzw. 1 Stunde später zu einem kurzfristigen Anstieg der Werte von 16,8 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ auf 24,9 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (3) und von 8,4 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ auf 17,1 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (4) (Abb. 11) (Tab. 9). Danach fielen die Werte bis t = 240 min weiter kontinuierlich ab.

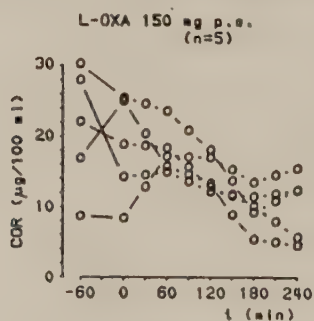


Abb. 11: Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach L-Oxaprotilin 150 mg p.o. (n = 5)

Auch unter 225 mg kam es bei drei Probanden 1 Stunde nach Applikation zu vorübergehenden Anstiegen der Hormonausschüttung von 14,3 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ auf 21,6 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (1), von 11,1 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ auf 16,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (3) und von 11,6 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ auf 12 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (6) (Abb. 12) (Tab. 11).

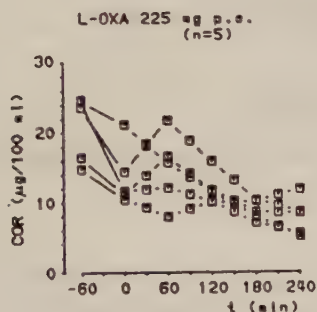


Abb. 12: Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) nach L-Oxaprotilin 225 mg p.o. (n = 5)

Nach Gabe der Höchstdosierung (300 mg) zeigte sich bis auf zwei Probanden (1 und 6) bei allen anderen ein kontinuierlicher Cortisol-Abfall bis auf 10 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ bei Versuchsende (Abb. 13) (Tab. 11).

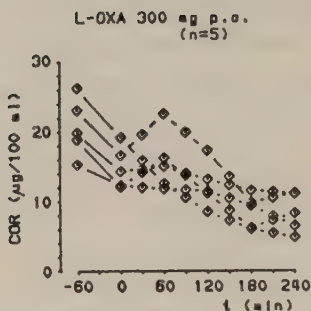


Abb. 13: Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach L-Oxaprotilin 300 mg p.o. ($n = 5$)

Die Mittelwertskurven zeigten in allen Dosierungen einen Abfall von $20 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ($t = -60 \text{ min}$) auf $10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ bis $t = 240 \text{ min}$. Bei Placebo und 75 mg zeigte sich zwischen $t = -60 \text{ min}$ und $t = 120 \text{ min}$ ein steiler Abfall der Hormonwerte. Danach blieben sie auf einem Niveau von $10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ bis zum Ende der Untersuchung konstant (Abb. 14).

Unter den anderen Dosierungen ergaben sich geringfügige Hormonanstiege, wobei die Maximalausschüttung im Anschluß an den initialen Hormonabfall nach 150 mg L-Oxaprotilin bei $t = 60 \text{ min}$ mit einem Wert von $17,9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ erreicht wurde (Abb. 14).

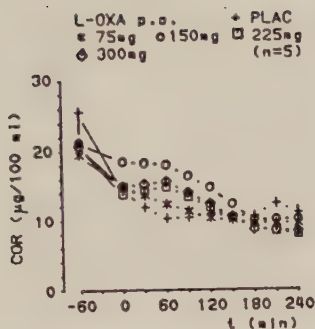


Abb. 14: Cortisol-Sekretion (µg/100 ml) nach Placebo (Plac) und L-Oxaprotilin p.o. (n = 5)
Darstellung der Mittelwertskurven

Die Flächen ergaben für Placebo, 75, 225 und 300 mg L-Oxaprotilin annähernd gleiche Werte, das größte Integral wurde unter 150 mg berechnet (Abb. 15), was auf keinerlei dosisabhängige Hormonsekretionserhöhung schließen läßt.

Die Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied in der Hormonausschüttung zwischen Verum und Placebo.

Varianzanalyse:

F = 1.315 p = 0.306 nicht signifikant!

F kon (1/4): p = 0.316 nicht signifikant!

SAQ t = 1.87732E + 06 FG t = 4

SAQ f = 5.71179E + 06 FG f = 20

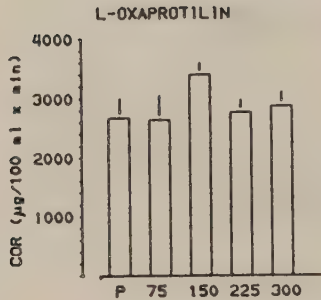


Abb. 15: Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml} \times \text{min}$) nach Placebo (P) und L-Oxaprotilin p.o. in den Dosierungen 75 mg, 150 mg, 225 mg und 300 mg
Flächen unter den Mittelwertskurven ($t = 0-240 \text{ min}$)

Somit konnte unter L-Oxaprotilin (75, 150, 225 und 300 mg) keine erhöhte Cortisol-Ausschüttung im Vergleich zu Placebo bei gesunden männlichen Probanden festgestellt werden.

4.1.1.3 Prolaktin

Die Ausgangswerte ($t = -60 \text{ min}$) lagen bei allen Probanden im Bereich der Norm (unter $400 \mu\text{U}/\text{ml}$), sie fielen in der Placebogruppe bis zum Zeitpunkt $t = 0$ um durchschnittlich $100 \mu\text{U}/\text{ml}$ ab und blieben bis zum Ende der Untersuchung auf einem Niveau von $50 - 150 \mu\text{U}/\text{ml}$ konstant (Abb. 16) (Tab. 12).

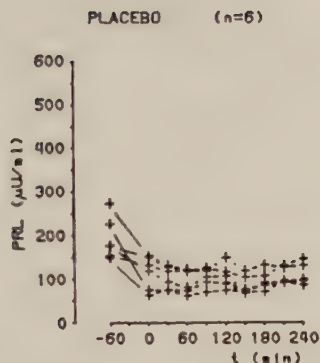


Abb. 16: PRL-Sekretion ($\mu\text{U/ml}$) nach Placebo p.o. (n = 5)

Unter der Dosierung von 300 mg p.o. zeigte nur ein Proband (6) einen geringfügigen PRL-Anstieg von 190 $\mu\text{U/ml}$ ($t = 0 \text{ min}$) auf 250 $\mu\text{U/ml}$ ($t = 120 \text{ min}$) (Abb. 17) (Tab. 13).

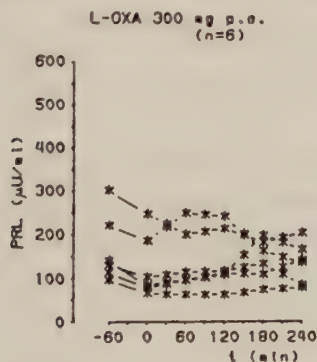


Abb. 17: PRL-Sekretion ($\mu\text{U/ml}$) nach L-Oxaprotinil 300 mg p.o. (n = 5)

Die Mittelwertskurve (Abb. 18) verlief bei der 300 mg-

Dosierung ca. 20 $\mu\text{U}/\text{ml}$ oberhalb der Placebokurve, wobei keine der beiden den physiologischen Bereich von 300 - 400 $\mu\text{U}/\text{ml}$ überschritt.

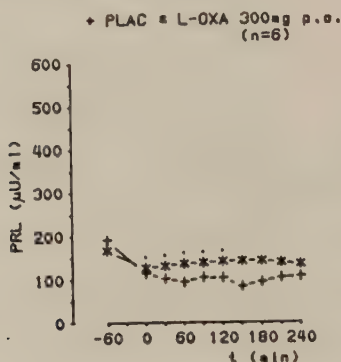


Abb. 18: PRL-Sekretion ($\mu\text{U}/\text{ml}$) nach Placebo (Plac) und L-Oxaprotilin p.o. (n = 5)
Darstellung der Mittelwertskurven

Auch in der Flächendarstellung (Abb. 19) zeigte sich ein geringfügig höheres Integral nach Gabe von 300 mg L-Oxaprotilin als nach Placebo.

Der t-Test über die Flächen ergab keinen signifikanten Unterschied in der Prolaktin-Sekretion zwischen Placebo und L-Oxaprotilin 300 mg (t-Wert = 1,58; FG = 5).

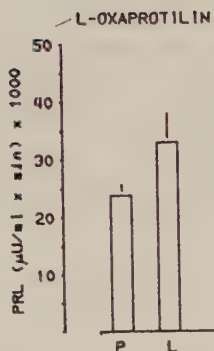


Abb. 19: PRL-Sekretion ($\mu\text{U/ml} \times \text{min}$) nach Placebo (P) und L-Oxaprotilin p.o. in der Dosierung 300 mg
Flächen unter den Mittelwertskurven ($t = 0-240 \text{ min}$)

Die Untersuchung zeigte also, daß durch L-Oxaprotilin 300 mg die PRL-Sekretion von männlichen Probanden ebenso wie durch Placebo nicht beeinflußt wurde.

4.1.2 Klinische Parameter

4.1.2.1 Blutzucker

Wie Tab. 14 - 18 zeigen, lagen bei allen Probanden die Blutzuckermittelwerte in allen Dosierungen und zu allen Zeitpunkten zwischen 75 und 85 mg%, was dem physiologischen Nüchternwert entspricht.

4.1.2.2 Puls, Blutdruck

Weder bei den Puls-, noch bei den Blutdruckwerten war

unter Medikation eine Veränderung zu beobachten. Tab. 19 - 23 zeigen u.a. die Mittelwerte des Pulsverhaltens der sechs Probanden. Die Werte lagen über die gesamte Dauer der Untersuchung durchweg zwischen 55 und 70 Schlägen/min. Betrachtet man die $\bar{x}$ -werte der arteriellen Mitteldrucke (MAP), so ergab sich keinerlei medikamenten- oder streßbedingte Veränderung (Tab. 24 - 28).

4.2.2.3 Elektrokardiogramm

Die, während der Untersuchung alle 30 min. abgeleiteten Elektrokardiogramme zeigten zu keinem Zeitpunkt irgendwelche pathologischen Veränderungen.

4.2.2.4 Nebenwirkungen

Placebo und L-Oxaprotilin wurde von allen Probanden gut vertragen. Unter 75 mg und 150 mg traten bis auf mäßige Müdigkeit bei keinem Probanden Beschwerden irgendeiner Art auf. Bei 225 mg berichteten drei Probanden ca. drei Stunden nach Medikamentenapplikation zusätzlich über leichtes Frösteln und Kältegefühl. Unter 300 mg klagten alle sechs Testpersonen über ausgeprägte Mundtrockenheit, stärkere Müdigkeit, sowie Frösteln. Ein Proband (6) bekam kurz nach Einnahme des Medikaments starke Magenschmerzen, die allerdings im Laufe der Untersuchung wieder vergingen. Sämtliche Beschwerden sowie die Müdigkeit und Abgeschlagenheit waren am nächsten Morgen vorüber. Drei der sechs Probanden berichteten, am Nachmittag und Abend ein nicht gekanntes Gleich-

gültigkeitsgefühl gegenüber ihrer Umwelt empfunden zu haben.

Insgesamt konnte die Verträglichkeit von L-Oxaprotilin als ausgezeichnet bis zu einer Dosierung von 225 mg bezeichnet werden. Ab 300 mg dagegen wurde vor allem die auftretende, anhaltende Müdigkeit als störend empfunden.

Im Stimulationsverhalten der Hormone GH, Cortisol und PRL konnte weder unter 300 mg noch unter den niedrigeren Dosierungen von L-Oxaprotilin (75, 150 und 225 mg) eine gegenüber Placebo signifikant erhöhte Ausschüttung gemessen werden.

4.2 Teilstudie 2

D-Oxaprotilin (12,5 mg, 25 mg, 50 mg und 75 mg p.o. im Vergleich zu Placebo

4.2.1 Hormonsekretion

4.2.1.1 Wachstumshormon

Bei allen sechs Probanden lagen die GH-Einzelwerte eine Stunde vor Gabe der Testsubstanz in allen Dosierungen unter 2 ng/ml; in der Placebogruppe kam es bei drei Probanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu GH-Werten über 5 ng/ml (Proband 1 11,9 ng/ml bei $t = 120$ min; P. 4 8,4 ng/ml zum Zeitpunkt $t = 0$ min und P. 6 6 ng/ml bei $t = 60$ min und $t = 120$ min) (Abb. 20) (Tab. 29).

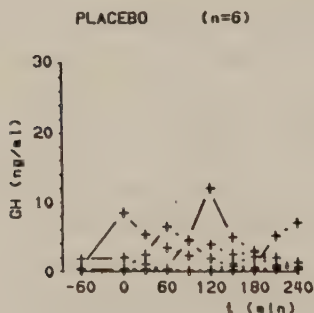


Abb. 20: GH-Sekretion (ng/ml) nach Placebo p.o. (n = 6)

Unter der Dosierung 12,5 mg D-Oxaprotilin kam es wieder bei Proband 4 zum Zeitpunkt der Applikation ($t = 0$ min) zu einer GH-Stimulation von 6 ng/ml, bis

Untersuchungsende fielen die Werte dann kontinuierlich wieder ab. Vier Probanden zeigten über die gesamte Untersuchungsdauer keinen GH-Wert > 5 ng/ml, Proband 6 erreichte zum Zeitpunkt $t = 150$ min 7 ng/ml (Abb. 21) (Tab. 30).

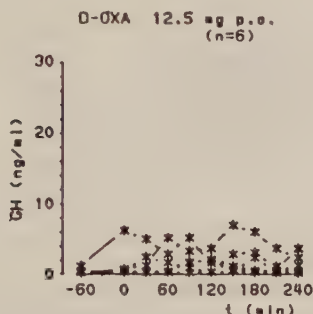


Abb. 21: GH-Sekretion (ng/ml) nach D-Oxaprotilin 12,5 mg p.o. (n = 6)

Nach Gabe von 25 mg D-Oxaprotilin kam es bei drei Probanden zu einer GH-Stimulation von 4 ng/ml, was noch als im Rahmen der Basalsekretion (unter 5 ng/ml CATT; 4) liegend angesehen werden kann. Proband 2 zeigte bei $t = 150$ min einen Wert von 5 ng/ml, bei Proband 4 stiegen die Werte wie in allen anderen Dosierungen und unter Placebo bereits zum Zeitpunkt $t = 0$ min auf 6 ng/ml, fielen anschließend ab und es folgte ein zweiter Anstieg bei $t = 150$ min auf 7 ng/ml. Proband 6 erreichte eine Stunde nach Applikation einen Höchstwert von 9,5 ng/ml (Abb. 22) (Tab. 31).

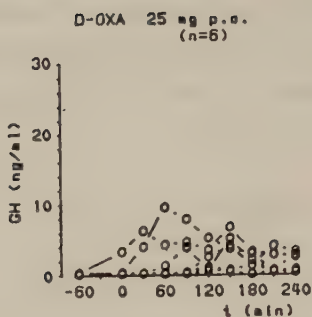


Abb. 22: GH-Sekretion (ng/ml) nach D-Oxaprotilin 25 mg p.o.
(n = 6)

Nach 50 mg D-Oxaprotilin kam es bei fünf Probanden zu einer GH-Stimulation > 5 ng/ml (bei Proband 6 stieg der Maximalwert auf 21,6 ng/ml bei $t = 120$ min; die Probanden 3 und 4 erreichten bei $t = 150$ min einen GH-Wert von 8 ng/ml; P. 2 stimulierte bei $t = 180$ min auf 16,1 ng/ml und Proband 1 hatte seine höchste GH-Ausschüttung zum Zeitpunkt $t = 30$ min. mit 7,7 ng/ml). Lediglich ein Proband (5) zeigte zu keinem Zeitpunkt einen GH-Wert > 4 ng/ml (Abb. 23) (Tab. 32).

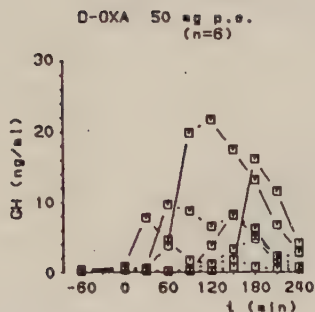


Abb. 23: GH-Sekretion (ng/ml) nach D-Oxaprotilin 50 mg p.o.
(n = 6)

Bei 75 mg D-Oxaprotilin stimulierten alle sechs Probanden Wachstumshormon über 5 ng/ml. Proband 1 erreichte den Höchstwert von 9,5 ng/ml zum Zeitpunkt $t = 90$ min, Proband 4 hatte zum gleichen Zeitpunkt eine GH-Ausschüttung von 13,7 ng/ml, P. 3 lag mit 7,2 ng/ml bei $t = 120$ min mit seinen Werten niedriger als unter der Dosierung von 50 mg und der Wert von Proband 5 stieg unter der Höchstdosis auf 7,8 ng/ml ($t = 150$ min). Bei zwei weiteren Probanden kam es unter der Maximaldosis zu einer etwas niedrigeren GH-Ausschüttung als bei 50 mg D-Oxaprotilin (Proband 2 erreichte 9,8 ng/ml bei $t = 150$ min und P. 6 15,7 ng/ml bei $t = 120$ min) (Abb. 24) (Tab. 33).

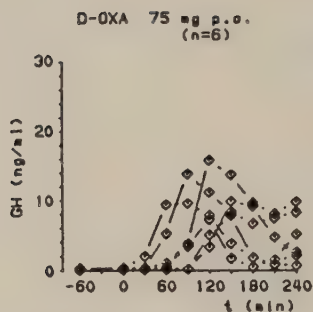


Abb. 24: GH-Sekretion (ng/ml) nach D-Oxaprotilin 75 mg p.o.
(n = 6)

Betrachtet man den Mittelwertskurvenverlauf der einzelnen Dosierungen gegen Placebo, so kam es zu Maximalkonzentrationen von $3,02 \pm 1,9$ ng/ml bei Placebo, zu $2,2 \pm 0,7$ ng/ml nach 12,5 mg und $3,5 \pm 1$ ng/ml nach 25 mg D-Oxaprotilin zum Zeitpunkt $t = 120$ min bis $t = 180$ min. Nach der Dosierung von 50 mg D-Oxaprotilin stieg der Maximalwert bei $t = 180$ min auf $7,7 \pm 2,3$ ng/ml und nach 75 mg auf $8,4 \pm 1,8$ ng/ml ($t = 120$ min) an (Abb. 25).

Damit ergibt sich eine dosisabhängige Steigerung der mittleren GH-Ausschüttung zwischen D-Oxaprotilin und Placebo.

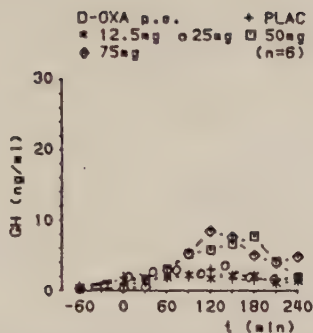


Abb. 25: GH-Sekretion (ng/ml) nach Placebo (Plac) und D-Oxaprotinil p.o. (n = 6)
 Darstellung der Mittelwertskurven

In der Darstellung der nach SIMPSON (49) integrierten Flächen wird ebenfalls deutlich, daß D-Oxaprotinil in ansteigender Dosierung eine ansteigende GH-Ausschüttung zur Folge hat, wobei unter 75 mg zwar keine wesentlich höhere Säule als unter 50 mg berechnet wurde, die Abweichung der einzelnen Werte voneinander unter 75 mg aber erheblich geringer ausfiel (Abb. 26).

Die einfaktorielle Varianzanalyse mit Meßwiederholung ergab einen F-Wert von 7.29, d.h. es unterschied sich mindestens ein GH-Sekretionswert signifikant von den anderen ($p < 0,01$).

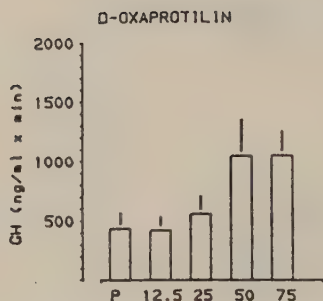


Abb. 26: GH-Sekretion (ng/ml x min) nach Placebo (P) und D-Oxaprotilin p.o. in den Dosierungen 12,5 mg, 25 mg, 50 mg und 75 mg p.o. (n = 6) Flächen unter den Mittelwertskurven ($t = 0-240$ min)

Um die bereits in den Säulendiagrammen sichtbar werdende dosisabhängige GH-Ausschüttung genauer zu ermitteln, wurde der SCHEFFE-Test zur Anwendung gebracht und die einzelnen Dosen untereinander und gegen Placebo verglichen, was anschaulich in Form einer Differenzenmatrix (I) zu sehen ist. Hierbei ließ sich zeigen, daß die Höchstdosierung von 75 mg zu einer signifikant höheren GH-Ausschüttung im Gesamtverlauf führte als Placebo und 12,5 mg. Auch die 50 mg-Dosierung unterschied sich signifikant von Placebo und 12,5 mg bezüglich der GH-Stimulation.

Differenzenmatrix (I) der GH-Stimulation von D-Oxaprotilin
(12,5 mg, 25 mg, 50 mg und 75 mg p.o.) und Placebo

Varianzanalyse: $F = 7.291^{**}$ $p < 0.01$

F kon (1/5 FG): * $p < 0.05$

SAQ t = 2.47229E + 06 FG t = 4

SAQ f = 1.69538E + 06 FG f = 20

ng/ml/min	Placebo	12,5 mg	25 mg	50 mg	75 mg D-Form
Placebo	-	15.2	121.7	611.2 *	615.7 *
12,5 mg	-	-	136.8	626.3 *	630.8 *
25 mg	-	-	-	489.5	494.0
50 mg	-	-	-	-	4.5

* signifikanter Unterschied auf dem 5%-Niveau

Damit wird deutlich, daß D-Oxaprotilin bis 75 mg verabreicht, gegenüber Placebo eine GH-stimulierende Wirkung auf gesunde männliche Probanden entfaltet.

4.2.1.2 Cortisol

Vor Gabe der einzelnen Medikamente lagen die Cortisol-Konzentrationen bei allen Probanden mit Ausnahme eines einzigen und in allen Untersuchungen im Normbereich bzw. zeigten von $t = -60$ min bis $t = 0$ einen Abfall der Konzentrationen.

In der Placebogruppe lagen bei fünf Probanden die

Cortisol-Ausgangswerte zwischen 10 und 20 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, lediglich Proband 3 zeigte zum Zeitpunkt $t = -60\text{ min}$ einen Wert von 4,8 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, der bis $t = 120\text{ min}$ auf 12,4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und bis Versuchsende ($t = 240\text{ min}$) bis auf 16,9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ anstieg. Der Proband zeigte dieses nicht typische Cortisol-Verhalten nur unter der Gabe von Placebo, so daß er in der weiteren Untersuchung belassen werden konnte (Abb. 27) (Tab. 34).

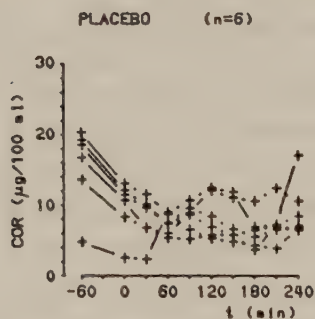


Abb. 27: Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) nach Placebo p.o. ($n = 6$)

Bei 12,5 mg D-Oxaprotilin lagen die Ausgangswerte aller sechs Probanden zwischen 12 und 22 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und fielen zum Zeitpunkt der Applikation ($t = 0\text{ min}$) um durchschnittlich 5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ab. Vier Probanden zeigten zwischen 0 und 120 min mäßige Anstiege: P. 1 von 11 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ($t = 60\text{ min}$) auf 14 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ($t = 210\text{ min}$), Proband 3 hatte einen Anstieg von 7 auf 9,7 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ($t = 120\text{ min}$), Proband 6 von 7 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ auf 9,4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$

($t = 90$ min) und Proband 4 von $3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ auf $7,2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ($t = 90$ min). Proband 5 hatte einen kontinuierlichen Abfall der Werte, bei P. 2 stieg der Cortisolwert bei $t = 60$ min von $12 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ auf $15,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Bei Versuchsende ($t = 240$ min) waren bei allen Probanden die Werte unter $10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ abgefallen (Abb. 28) (Tab. 35).

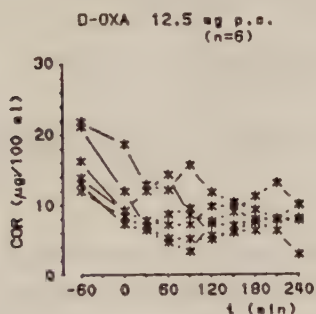


Abb. 28: Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach D-Oxaprotin 12,5 mg p.o. ($n = 6$)

Unter der Dosierung von 25 mg D-Oxaprotin gestalteteten sich die Einzelwertkurven einheitlicher; die Werte aller Probanden fielen bei einem Ausgangsniveau zwischen 11 und $20 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ deutlich bis zum Zeitpunkt $t = 150$ min ab, danach stiegen sie auf die Maximalwerte der Cortisol-Stimulation bei $t = 180$ min bzw. $t = 210$ min. Die auffälligste Ausschüttung zeigte Proband 1 mit $16 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ bei $t = 210$ min ($7,6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ bei $t = 60$ min), die übrigen Probanden stiegen in ihren Werten im Durchschnitt um ca. $2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ an (Abb. 29) (Tab. 36).

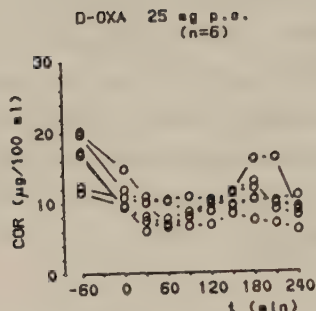


Abb. 29: Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach D-Oxaprotin 25 mg p.o. ($n = 6$);

Nach der Gabe von 50 mg D-Oxaprotin hatten alle sechs Probanden zum Zeitpunkt $t = 30 \text{ min}$ Cortisolwerte zwischen $7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ und $10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, bei drei Probanden stiegen zwischen 180 min und 240 min nach Medikamenteneinnahme deutlich die Werte an (P. 5 von 5,3 auf $14,1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$; P. 1 von 7,2 auf $14,0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, P. 6 von 6,3 auf $16,0 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$). Die übrigen drei Probanden hatten im Vergleich dazu etwas niedrigere Anstiege: P. 3 von 8,6 auf $11,1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ($t = 120 \text{ min}$), P. 4 von 7,1 auf $10,9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ($t = 180 \text{ min}$) und P. 2 von $7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ auf $12,7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ($t = 150 \text{ min}$) (Abb. 30) (Tab. 37).

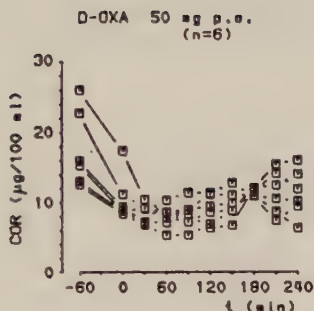


Abb. 30: Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach D-Oxaprotilin 50 mg p.o. (n = 6);

Die Höchstdosierung von 75 mg D-Oxaprotilin ergab bei allen Probanden zunächst einen Abfall der Ausgangswerte bis zum Zeitpunkt $t = 60 \text{ min}$ um durchschnittlich 8 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ auf 10 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, Proband 1 erreichte seinen Maximalwert von 14,3 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ zum Zeitpunkt $t = 180 \text{ min}$ ($t = 60 \text{ min}$ lag er bei 9,3 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$), Proband 2 hatte einen Anstieg der Werte von 9,5 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ bei $t = 60 \text{ min}$ auf 21,6 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ($t = 150 \text{ min}$); bei Proband 3 erhöhte sich der Cortisol-Wert von 11,1 ($t = 60 \text{ min}$) auf 13,2 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ($t = 180 \text{ min}$), P. 5 erreichte einen Maximalwert von 14,7 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ bei $t = 180 \text{ min}$ ($t = 60 \text{ min}$ zeigte er noch einen Wert von 4,7 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$). Bei Proband 6 stiegen die Werte von 6,2 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ zum Zeitpunkt $t = 90 \text{ min}$ auf 17,4 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ zum Zeitpunkt $t = 210 \text{ min}$ (Abb. 31) (Tab. 38).

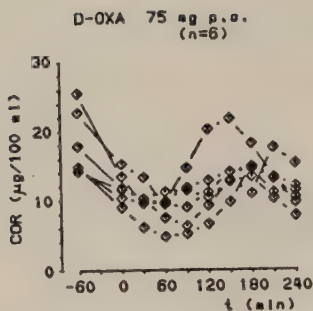


Abb. 31: Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach D-Oxaprotilin 75 mg p.o. (n = 6)

Bei der Betrachtung der Mittelwertskurvenverläufe zeigt sich ein deutlicher dosisabhängiger Anstieg der Cortisol-Werte im Vergleich Verum - Placebo. Die Kurvenanstiege traten zwischen 120 und 210 min auf, wobei unter Placebo die Mittelwertskurve leicht absinkt, nach 12,5 mg ein maximaler Anstieg von $8,4 \pm 1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ erreicht wurde; nach 25 und 50 mg D-Oxaprotilin lag der Maximalwert bei $11,4 \pm 0,2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, und nach 75 mg stieg die mittlere Cortisol-Konzentration auf $14,3 \pm 1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ an. Auch hier ergab sich also eine dosisabhängige Erhöhung der Mittelwertskurven gegenüber Placebo (Abb. 32).

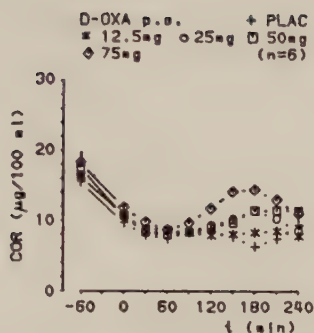


Abb. 32: Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach Placebo (Plac) und D-Oxaprotilin p.o. ($n = 6$)
Darstellung der Mittelwertskurven

Die Säulendarstellung der Integrale zeigt ebenfalls einen Anstieg der Gesamtcortisol-Ausschüttung bei steigenden Dosierungen (Abb. 33), was auf eine dosisabhängige Cortisol-Stimulation durch D-Oxaprotilin hinweist.

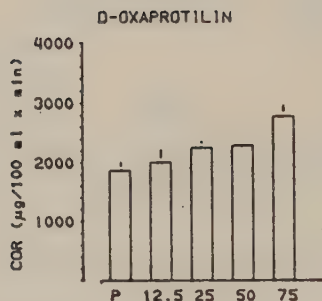


Abb. 33: Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml} \times \text{min}$) nach Placebo (P) und D-Oxaprotilin p.o. in den Dosierungen 12.5 mg, 25 mg, 50 mg und 75 mg ($n = 6$) Flächen unter den Mittelwertskurven ($t = 0-240 \text{ min}$)

In der Varianzanalyse ließ sich mit einem F-Wert von 7,44 eine Signifikanz auf dem 1%-Niveau errechnen.

Die Differenzmatrix (II) und der als Testverfahren hier angewandte SCHEFFE-TEST zeigen, daß die Hormonausschüttung unter 75 mg der D-Form hochsignifikant über der von Placebo ($p < 0.01$) und der von 12.5 mg ($p < 0.01$) lag.

Differenzenmatrix (II) der Cortisol-Stimulation von D-Oxaprotilin

(12.5 mg, 25 mg, 50 mg und 75 mg p.o.) und Placebo

Varianzanalyse: $F = 7.442^{**}$

$p < 0.01$

$F_{kon} (1/5): *$

$p < 0.05$

$MQ_t = 2.82741E + 06$

$FG_t = 4$

$MQ_f = 1.89959E + 06$

$FG_f = 20$

mg/100ml/ min	Placebo	12,5 mg	25 mg	50 mg	75 mg D-Form
Placebo	-	138.8	380.7	417.2	897.8 **
12,5 mg	-	-	241.8	278.3	759.0 **
25 mg	-	-	-	36.5	517.2
50 mg	-	-	-	-	480.7

* hochsignifikant auf dem 1%-Niveau

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß D-Oxaprotilin in verschiedenen Dosierungen bis 75 mg im Gegensatz zu Placebo zu einer systematischen, dosisabhängigen Cortisol-Sekretionserhöhung bei gesunden männlichen Probanden führte.

4.2.1.3 Prolaktin

Die Prolaktin-Einzelwerte lagen vor Applikation des Medikamentes bei allen Probanden im Normbereich (unter $400 \mu\text{U/ml}$ laut BIOSIGMA-BROSCHÜRE; 1), was sich bei fünf Probanden über die gesamte Untersuchungsdauer auch nicht änderte, nur Proband 3 hatte während der Untersuchung Werte, die bis auf $450 \mu\text{U/ml}$ anstiegen (Abb.34) (Tab. 39).

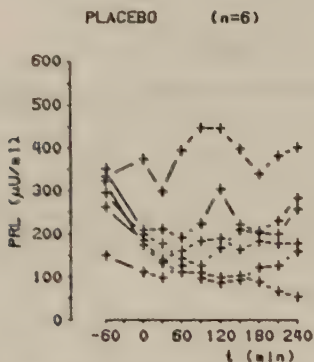


Abb. 34: PRL-Sekretion ($\mu\text{U/ml}$) nach Placebo p.o. (n = 6)

Bei 12,5 mg D-Oxaprotilin zeigten wieder bis auf den oben genannten Probanden 3 alle anderen fünf eine gleichmäßige Prolaktin-Ausschüttung, die unter $300 \mu\text{U/ml}$ lag, über die gesamte Untersuchungsdauer. Proband 3 zeigte zu allen Zeitpunkten um ca. $100 \mu\text{U/ml}$ höhere Werte als die anderen und hatte bei $t = 240 \text{ min}$ einen Anstieg von 240 auf $450 \mu\text{U/ml}$ (Abb. 35) (Tab. 40).

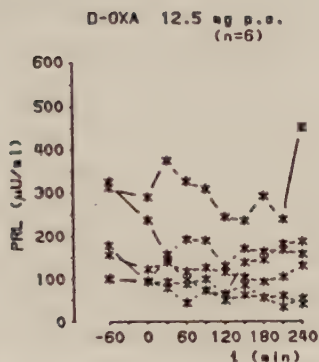


Abb. 35: PRL-Sekretion (µU/ml) nach D-Oxaprotinil 12,5 mg p.o.
(n = 6)

Bei 25 mg kam es bei fünf Probanden zu keiner deutlichen PRL-Sekretionssteigerung im Verlauf der Untersuchung. Die Ausschüttung von Proband 3 stieg von 330 µU/ml (t = 120 min) auf 483 µU/ml bei t = 180 min (Abb. 36) (Tab. 41).

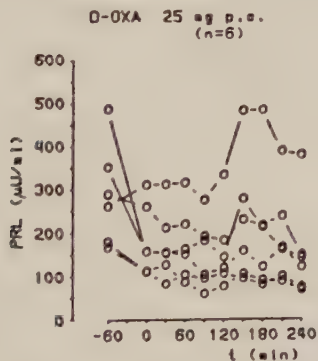


Abb. 36: PRL-Sekretion (µU/ml) nach D-Oxaprotinil 25 mg p.o.
(n = 6)

Unter der Dosierung von 50 mg D-Oxaprotilin bot neben Proband 3 auch Proband 5 einen erhöhten Prolaktin-Ausgangswert von 500 $\mu\text{U/ml}$, der bis $t = 120$ min auf 220 $\mu\text{U/ml}$ abfiel und danach noch einmal bei $t = 210$ min auf 380 $\mu\text{U/ml}$ anstieg. Proband 3 zeigte einen horizontalen Kurvenverlauf in einem Bereich von 350 - 400 $\mu\text{U/ml}$ über die gesamte Untersuchung hinweg. Die restlichen vier Probanden wiesen keine Veränderung der Werte gegenüber den anderen Untersuchungen auf (Abb. 37) (Tab. 42).

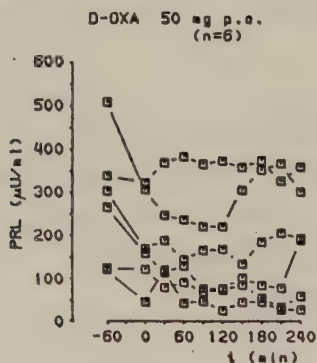


Abb. 37: PRL-Sekretion ($\mu\text{U/ml}$) nach D-Oxaprotilin 50 mg p.o. (n = 6)

Die Höchstdosierung (75 mg) erbrachte bei drei der sechs Probanden Prolaktin-Erhöhungen von 201 $\mu\text{U/ml}$ auf 688 $\mu\text{U/ml}$ ($t = 210$ min) bei Proband 5, Proband 3 zeigte eine Erhöhung der Werte von 267 auf 419 $\mu\text{U/ml}$ ($t = 180$ min) und Proband 6 von 203 auf 406 $\mu\text{U/ml}$ ($t = 240$ min). Bei den anderen drei Probanden war kein Anstieg der Werte über

300 $\mu\text{U/ml}$ zu verzeichnen (Abb. 38) (Tab. 43).

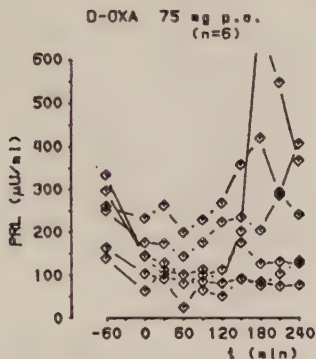


Abb. 38: PRL-Sekretion ($\mu\text{U/ml}$) nach D-Oxaprotilin 75 mg p.o.
(n = 6)

In den Mittelwertskurven zeigte sich, daß die PRL-Werte zwischen $t = -60$ min und 0 gleichmäßig abfielen bis auf 200 $\mu\text{U/ml}$; im Laufe der Untersuchung blieben sie dann bis auf die Höchstdosierung konstant auf einem Niveau zwischen 100 und 250 $\mu\text{U/ml}$. Lediglich unter der Maximaldosis von 75 mg D-Oxaprotilin ergab sich ein, im Vergleich zu Placebo leicht erhöhter Kurvenverlauf zwischen 180 min und 240 min bis auf 300 $\mu\text{U/ml}$ (Abb. 39).

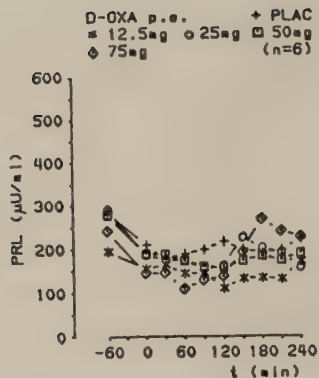


Abb. 39: PRL-Sekretion ($\mu\text{U/ml}$) nach Placebo (Plac) und D-Oxaprotilin p.o. ($n = 6$)
Darstellung der Mittelwertskurven

In der Gesamthormonausschüttung ergab die Fläche von Placebo den höchsten Wert, mit geringen Unterschieden folgten die Verumflächen, wobei keinerlei dosisabhängiger Anstieg oder Abfall in der Hormonausschüttung erkennbar wird (Abb. 40).

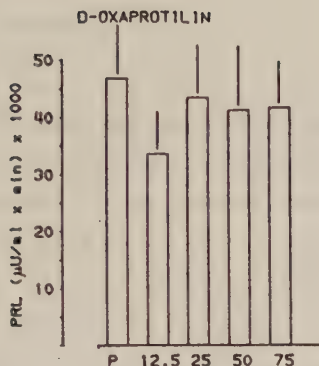


Abb. 40: PRL-Sekretion ($\mu\text{U}/\text{ml} \times \text{min}$) nach Placebo (P) und D-Oxaprotilin p.o. in den Dosierungen 12.5 mg, 25 mg, 50 mg und 75 mg p.o. ($n = 6$)
Flächen unter den Mittelwertskurven ($t = 0-240 \text{ min}$)

Der, in der Varianzanalyse errechnete, *F-Wert von 1.96 ergab keinen signifikanten Unterschied in der PRL-Ausschüttung zwischen den geprüften Gruppen.

Varianzanalyse:

F = 1.961 p = 0.139 nicht signifikant!

F kon (1/5 FG): p = 0.219 nicht signifikant !

SAQ t = 5.69868 E + 08 FG t = 4

SAQ f = 1.45291 E + 09 FG f = 20

Zusammenfassend ließ sich somit keinerlei dosisabhängiger Effekt von D-Oxaprotilin auf die PRL-Ausschüttung bei gesunden männlichen Probanden im Vergleich zu Placebo feststellen.

4.2.2 Klinische Parameter

4.2.2.1 Blutzucker

In den Blutzucker-Einzelwerten kam es bei keinem Probanden zu irgendeinem Zeitpunkt zu einer nennenswerten Veränderung der Konzentrationen. Alle Mittelwerte lagen in einem Bereich zwischen 70 und 90 mg%, sowohl nach Verum als auch nach Placebo (Tab. 44 - 48).

4.2.2.2 Puls, Blutdruck

In den Mittelwerten der Placebogruppe lag die Herzfrequenz über die gesamte Versuchsdauer zwischen 65 und 70 Schlägen/min. Bei den Dosierungen 12.5, 25 und 50 mg lagen die Frequenzen im Mittel etwas niedriger (55 - 65/min), wohingegen bei 75 mg ein mittlerer Pulsanstieg von 65/min auf 75/min ($t = 210$ min) festzustellen war (Tab. 49 - 53).

Der arterielle Mitteldruck zeigte keine nennenswerten Unterschiede in den $\bar{x}$ -Werten von Verum gegen Placebo. Unter Placebo schwankte er zwischen 80 und 85 mm Hg, in den Verumgruppen lag er leicht erhöht zwischen 85 und 95 mm Hg (Tab. 54 - 58).

4.2.2.3 Elektrokardiogramm

Es ergaben sich keinerlei pathologische Veränderungen der über die gesamte Untersuchungsdauer hinweg halbstündlich abgeleiteten Elektrokardiogramme.

4.2.2.4 Nebenwirkungen

Placebo

Außer leichter Müdigkeit ca. 2 Stunden nach Applikation traten keinerlei Nebenwirkungen bei den sechs Probanden auf.

12,5 mg

Bei fünf Probanden traten während der Untersuchung keinerlei Beschwerden auf. Proband 2 bekam bei $t = 120$ min einen trockenen Mund und intermittierend fröstelte ihn bis Versuchsende. Am Nachmittag wurden alle Probanden zunehmend müde und diese Müdigkeit hielt für den Rest des Tages an. Am nächsten Tag verspürte keiner der Probanden noch irgendwelche Medikamentenwirkungen.

25 mg

Außer zu Müdigkeit kam es zu keinerlei Nebenwirkungen bei den Probanden während der Untersuchung. Ein Proband (2) berichtete, am nächsten Morgen einen unerklärlichen Schweißausbruch gehabt zu haben, was wohl auf das tags zuvor eingenommene Medikament zurückgeführt werden muß.

50 mg

Drei Probanden klagten ab $t = 210$ min über zunehmende Müdigkeit und Abgeschlagenheit, die sich über den Rest des Tages hinzog (P. 1,5,6). Stärkere Mundtrockenheit

machte sich über die gesamte Untersuchungsdauer bei Proband 2 und 3 bemerkbar. Proband 3 fühlte sich den Rest des Tages extrem niedergeschlagen und verlangsamt. Die Beschwerden waren am nächsten Tag abgeklungen.

75 mg

Alle sechs Probanden wurden ca. zwei Stunden nach Medikamenteneinnahme müde und klagten über Nachlassen der Konzentrationsfähigkeit. Die Müdigkeit verstärkte sich nach Untersuchungsende bis zum Abend noch. Die Probanden 1 und 3 litten am Abend an einer Einschränkung ihrer Vita sexualis, vier Probanden berichteten, ab dem Nachmittag Schwierigkeiten beim Wasserlassen für den restlichen Tag gehabt zu haben! Auch hier waren alle Symptome bis zum darauffolgenden Tag abgeklungen bis auf einen Probanden (6), der auch noch am Vormittag des nächsten Tages unter ungewöhnlicher Müdigkeit litt, die sich erst im Laufe des späteren Tages verlor.

Zusammenfassend kann berichtet werden, daß die Nebenwirkungen nur unter Höchstdosierung von 75 mg D-Oxaprotin und erst am Nachmittag (also nach Untersuchungsende) als stärker belastend empfunden wurden, besonders von jenen, die noch irgendeine Form von Arbeit für den Rest des Tages beginnen wollten. Die Verträglichkeit kann insgesamt als gut beschrieben werden.

Für das Hormonverhalten ergab sich insgesamt, daß D-Oxaprotilin eine dosisabhängige GH- und Cortisol-Stimulation hervorrief, wohingegen es in keiner Dosierung eine statistisch signifikante Wirkung auf die PRL-Ausschüttung hatte.

4.3

Teilstudie 3

L-Oxaprotilin versus D-Oxaprotilin

Im letzten Teil der Studie wurde an 12 Probanden die Dosierung von 75 mg des linksdrehenden L-Oxaprotilin mit der gleichen Dosierung des rechtsdrehenden Enantiomers D-Oxaprotilin im Hinblick auf GH-, ACTH-, Cortisol- und PRL-Ausschüttung verglichen. Wiederum erhielten die Probanden das Medikament zum Zeitpunkt $t = 0$ und die Blutabnahmen fanden wie in den vorherigen Untersuchungen in 30-minütigen Abständen bis 240 min nach Applikation statt.

4.3.1 Hormonsekretion

4.3.1.1 Wachstumshormon

Vor Gabe von 75 mg L-Oxaprotilin lagen die Einzelwerte bis auf die von 2 Probanden (P. 4 $t = 0$ 6,3 ng/ml und P. 10 bei $t = 0$ 7,9 ng/ml) bei den restlichen 10 Untersuchungspersonen unter 3 ng/ml. Bei sechs Probanden kam es auch nach Medikamentenapplikation zu keinem Zeitpunkt zu einer GH-Ausschüttung > 4 ng/ml. Vier weitere Probanden wiesen 30 - 90 min nach Medikamenteneinnahme kurzfristig geringe GH-Anstiege mit Maxima zwischen 6,6 und 8,8 ng/ml auf (P. 1 8,7 ng/ml bei $t = 90$ min, P. 6 6,6 ng/ml bei $t = 60$ min, P. 7 7 ng/ml bei $t = 90$ min und P. 10 8,8 ng/ml bei $t = 30$ min). Zwei weitere Probanden zeigten kurz vor Untersuchungsende eine leichte GH-Erhöhung von maximal 6,4 ng/ml bei $t = 210$

min (P. 4) und 8,9 ng/ml bei $t = 240$ min (P. 3) (Abb. 41) (Tab. 59).

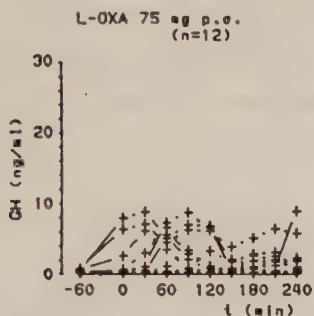


Abb. 41: GH-Sekretion (ng/ml) nach L-Oxaprotilin 75 mg p.o. (n = 12)

Vor Gabe der D-Form des Oxaprotilin lagen bei allen Probanden mit Ausnahme eines einzigen die Basalwerte unter 3 ng/ml ($t = -60$ min, 0). Dieser eine Proband zeigte bei $t = 0$ einen GH-Wert von 5,1 ng/ml, was ebenfalls noch als Basalsekretion bezeichnet werden kann (CATT; 4). Nach Applikation kam es bei allen 12 Probanden zu einer GH-Sekretionserhöhung über 5 ng/ml. 4 dieser Probanden lagen in ihren Maximalwerten zwischen 6 und 9 ng/ml (P. 3 7,2 bei $t = 120$ min, P. 5 7,8 ng/ml bei $t = 150$ min, P. 7 6 ng/ml bei $t = 210$ min und P. 9 6,2 ng/ml bei $t = 150$ min). Die Maximalkonzentrationen der übrigen 8 Probanden lagen zwischen 9,5 und 22,6 ng/ml (P. 1 9,5 ng/ml bei $t = 90$ min, P. 2 9,8 ng/ml bei $t = 150$ min, P. 4

13,7 ng/ml bei $t = 90$ min, P. 6 15,7 ng/ml bei $t = 120$ min, P. 8 15,9 ng/ml bei $t = 150$ min, P. 10 22,6 ng/ml bei $t = 180$ min, P. 11 9,9 ng/ml bei $t = 120$ min und P. 12 12,6 ng/ml bei $t = 150$ min). Bemerkenswert ist, daß die Maximalstimulation bei keinem Probanden vor $t = 90$ min und bis auf eine Ausnahme nach dem Zeitpunkt $t = 180$ min erfolgte (Abb. 42) (Tab. 60).

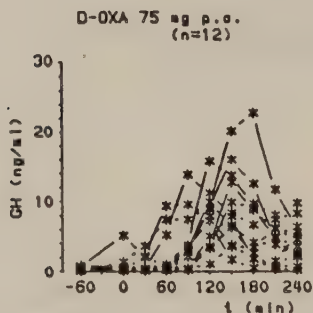


Abb. 42: GH-Sekretion (ng/ml) nach D-Oxaprotilin 75 mg p.o. (n = 12)

Die Betrachtung der Mittelwertskurven zeigt für die D-Form einen deutlich höheren Kurvenverlauf als für die L-Form. Die Kurven liegen bis $t = 90$ min in einem Bereich zwischen 1 und 4 ng/ml eng beieinander, die L-Kurve erreicht ihr Maximum zum Zeitpunkt $t = 60$ min mit 2,9 ng/ml und fällt anschließend ab, wohingegen die D-Kurve bis auf einen Maximalwert von 9,2 ng/ml zum Zeitpunkt $t = 150$ min ansteigt (Abb. 43).

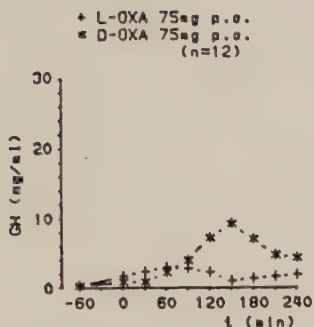


Abb. 43: GH-Sekretion (ng/ml) nach Gabe von L- und D-Oxaprotilin 75 mg p.o. (n = 12)
 Darstellung der Mittelwertskurven

In den Säulendiagrammen der Flächen (Abb. 44) läßt sich die unterschiedliche Gesamthormonausschüttung ebenfalls anschaulich verdeutlichen. Für D-Oxaprotilin ließ sich ein mehr als doppelt so hohes Integral als für L-Oxaprotilin errechnen.

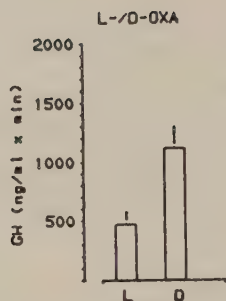


Abb. 44: GH-Sekretion (ng/ml x min) nach Gabe von L- und D-Oxaprotilin 75 mg p.o. (n = 12)
 Flächen unter den Mittelwertskurven (t = 0-240 min)
 ** p<0.01

Der hier angewandte Student-t-Test für verbundene Stichproben ergab einen t-Wert von 4,34, was mit $p<0.01$ einen hochsignifikanten Unterschied zwischen der Hormonstimulation von links- und rechtsdrehender Form des Oxaprotilin bedeutet (t-Wert = 4,34; FG = 11).

D-Oxaprotilin stimulierte die GH-Sekretion bei Probanden insgesamt signifikant besser als sein Isomer L-Oxaprotilin in gleicher Dosierung, wobei L-Oxaprotilin im Mittel zu keinem Zeitpunkt die Basalsekretion überschritt.

4.3.1.2 ACTH

Die Einzelwerte der zwölf Probanden lagen nach Gabe der L-Form bei zehn Probanden in einem Bereich zwischen 5 und 25 pg/ml über die gesamte Untersuchungsdauer hinweg.

Bei zwei Probanden erbrachte die L-Form erhöhte ACTH-Ausgangswerte, diejenigen von Proband 2 lagen zum Zeitpunkt $t = 0$ min bei 37 pg/ml und fielen anschließend bis $t = 240$ min auf unter 20 pg/ml ab; bei Proband 3 stiegen sie von 31 pg/ml eine Stunde nach Medikamenteneinnahme auf 66 pg/ml zum Zeitpunkt $t = 60$ min steil an, um danach auf einem Niveau von 30 pg/ml bis Versuchsende zu sistieren (Abb. 45) (Tab. 61).

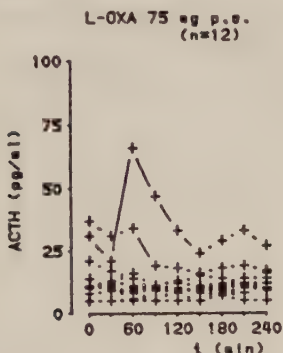


Abb. 45: ACTH-Sekretion (pg/ml) nach L-Oxaprotilin 75 mg p.o. (n = 12)

Daß die ACTH-Ausschüttung einer relativ hohen interindividuellen Streuung unterliegt, machte sich in unserem Fall besonders in den Ausgangswerten des D-Oxaprotilin bemerkbar. Hier ergab sich ein uneinheitliches Bild. Die Ausgangswerte lagen bei allen Probanden zwischen 0 und 50 pg/ml mit Ausnahme von Proband 3, der eine Stunde vor Applikation einen ACTH-Wert von 67 pg/ml aufwies. Bei ihm kam es im Laufe

der Untersuchung zu keiner ACTH-Sekretionserhöhung über den Ausgangswert hinaus, im Gegenteil, fiel das Hormon nach einem Maximalwert von 82 pg/ml ($t = 30$ min) kontinuierlich bis auf 19 pg/ml zu Versuchsende ab. Proband 8 erreichte bei $t = 0$ einen Wert von 27 pg/ml, zum Zeitpunkt $t = 150$ min einen Wert von 150 pg/ml, um danach auf 65 pg/ml ($t = 240$ min) abzufallen. Acht Probanden (1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 12) hatten ihre maximale ACTH-Stimulation bei $t = 150$ min, wobei die Werte zwischen 20 und 86 pg/ml schwankten. Die Probanden 6 und 10 zeigten Höchstwerte von 70 bzw. 50 pg/ml zum Zeitpunkt $t = 210$ min (Abb. 46) (Tab. 62). Auch hier ergab sich für jeden Probanden bei zum Teil leicht erhöhten Ausgangswerten eine individuell höhere ACTH-Sekretion als nach Applikation der L-Form.

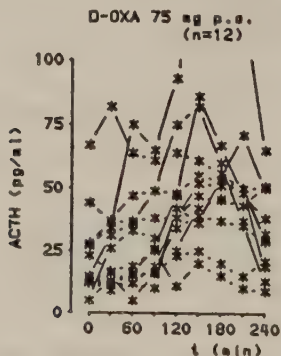


Abb. 46: ACTH-Sekretion (pg/ml) nach D-Oxaprotilin 75 mg p.o. (n = 12)

In den Mittelwertskurven wird dieser Unterschied sehr deutlich, die L-Kurve verläuft ohne nennenswerte Anstiege nahezu horizontal mit einer Schwankungsbreite von 5 - 10 pg/ml. Bei der D-Form zeigt sich zum Zeitpunkt $t = 150$ min ein deutlich erhöhter Maximalwert von $\bar{x} = 57,9$ pg/ml $\pm 10,2$ pg/ml (SE) im Vergleich zu dem L-Maximum von $\bar{x} = 16,1$ $\pm 5,1$ pg/ml zum Zeitpunkt $t = 60$ min (Abb. 47).

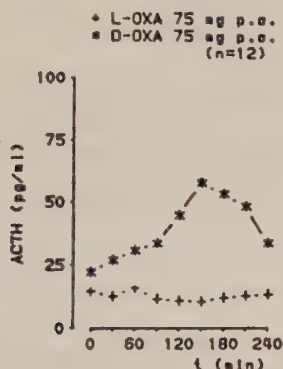


Abb. 47: ACTH-Sekretion (pg/ml) nach L- und D-Oxaprotilin 75 mg p.o. (n = 12)
 Darstellung der Mittelwertskurven

Der Vergleich der Flächen macht den Unterschied zwischen den beiden Isomeren ebenfalls deutlich: die Säule von D-Oxaprotilin überragt diejenige von L-Oxaprotilin um mehr als die Hälfte.

Der hier angewandte Student-t-Test ergab einen höchstsignifikanten Unterschied ($p < 0.001$) in der ACTH-Ausschüttung zwischen beiden Isomeren (Abb. 48),

was auf eine D-Oxaprotilin-induzierte ACTH-Stimulation hinweist.

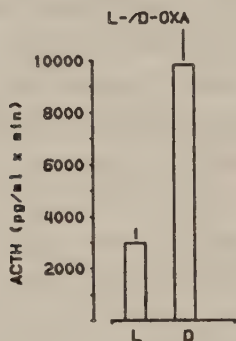


Abb. 48: ACTH-Sekretion (pg/ml x min) nach L- und D-Oxaprotilin 75 mg p.o. (n = 12)
 Flächen unter den Mittelwertskurven (t = 0-240 min)
 *** p < 0.001

4.3.1.3 Cortisol

Die Ausgangs-Einzelwerte vor Gabe von L-Oxaprotilin lagen bei allen zwölf Probanden zwischen 10 und 24 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Sie fielen im Durchschnitt bis zur Medikamenteneinnahme (t = 0 min) um 6 - 7 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ab. Bei zehn Probanden kam es im Laufe der Untersuchung zu keiner Cortisol-Erhöhung, die Werte fielen bis t = 240 min entsprechend einem normalen Tagesprofil des Hormons ab und lagen am Ende der Untersuchung zwischen 1 und 9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Zwei Probanden bekamen einen kurzfristigen Cortisol-Anstieg zum Zeitpunkt t = 60 min, bei Proband 2 stiegen die Werte von 13,4 auf 15,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und bei P. 3 von 6,6 auf 11 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (Abb. 49) (Tab. 63).

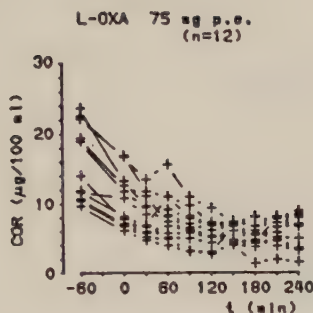


Abb. 49: Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach L-Oxaprotilin 75 mg p.o. ($n = 12$)

Vor Gabe von D-Oxaprotilin boten sich fast identische Ausgangs- und O-Werte wie vor Gabe des L-Oxaprotilin. Hier lagen die Werte aller 12 Probanden bis 90 min nach Applikation zwischen 4 und 11 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Die Stimulation erfolgte bei allen 12 Untersuchungspersonen zwischen $t = 120 \text{ min}$ und $t = 240 \text{ min}$, wobei zwei Probanden ihren höchsten Wert bereits bei $t = 120 \text{ min}$ erreichten (P. 2 mit 21,6 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ und P. 12 mit 15,2 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$), sechs Probanden bei $t = 180 \text{ min}$ (P. 7 mit 15,1 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$; P. 3 mit 13,2 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$; P. 5 mit 14,7 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$; P. 1 mit 14,3 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$; Proband 4 mit 14,8 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ und P. 11 mit 8 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$); zwei Probanden hatten ihren Maximalwert bei $t = 210 \text{ min}$ mit 17,4 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (P. 6) bzw. 11,2 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (P. 9). Bei zwei weiteren Probanden kam es erst zum Zeitpunkt $t = 240 \text{ min}$ zur höchsten Cortisol-Ausschüttung

mit $11,1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (P. 10) und $14 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (P. 8) (Abb. 50) (Tab. 64).

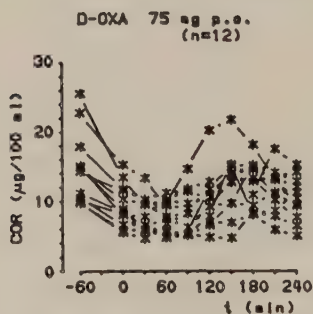


Abb. 50: Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach D-Oxaprotilin 75 mg p.o. (n = 12)

Die Betrachtung der Mittelwertskurven macht einen fast identischen Kurvenverlauf von D- und L-Oxaprotilin bis etwa 90 min nach Medikamenteneinnahme deutlich, wobei die D-Form anschließend einen steilen Anstieg der Kurve von ca. $7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ auf einen Wert von $12,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ zum Zeitpunkt $t = 180 \text{ min}$ zeigt. Die Kurve der L-Form fällt dagegen nach $t = 90 \text{ min}$ weiter ab und erreicht zum Zeitpunkt $t = 180 \text{ min}$ ihren tiefsten Punkt mit einem Wert von $5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Diese L-Kurve entspricht im Gegensatz zur D-Form einem normalen Cortisol-Tagesprofil (vgl. Placebokurve), es kam also unter L-Oxaprotilin zu keiner medikamentenbedingten Hormonstimulation (Abb. 51).

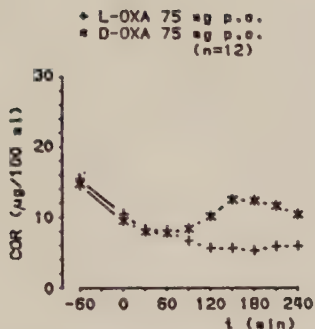


Abb. 51: Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach L- und D-Oxaprotilin 75 mg p.o. (n = 12)
Darstellung der Mittelwertskurven

Betrachtet man die Flächen von L- und D-Oxaprotilin, zeigt sich, daß die Gesamt-Cortisol-Ausschüttung nach D-Oxaprotilin wesentlich größer als diejenige nach L-Oxaprotilin gewesen sein mußte.

Der t-Test, berechnet über die Integrale, ergab einen höchstsignifikanten Unterschied ($p < 0.001$) im

Cortisol-Stimulations-Verhalten zwischen beiden Isomeren (Abb. 52).

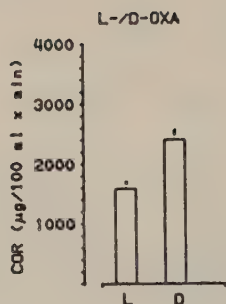


Abb. 52: Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml} \times \text{min}$) nach L- und D-Oxaprotilin 75 mg p.o. ($n = 12$)
 Flächen unter den Mittelwertskurven ($t = 0-240 \text{ min}$)
 *** $p < 0.001$

Somit läßt sich zusammenfassend feststellen, daß nach D-Oxaprotilin die Cortisol-Ausschüttung im Gegensatz zu L-Oxaprotilin bei gesunden männlichen Probanden ansteigt.

1.3.1.4 Prolaktin

Vor Gabe der L-Form lagen die Ausgangswerte von zehn Probanden unter $300 \mu\text{U/ml}$ und stiegen im Laufe der Untersuchung zu keinem Zeitpunkt über diesen Wert an. Ein weiterer Proband (3) lag in seinen PRL-Werten zum Zeitpunkt $t = 0 \text{ min}$ auf einem Niveau von $280 \mu\text{U/ml}$ und stieg bis auf $480 \mu\text{U/ml}$ ($t = 210 \text{ min}$) an. Proband 5 wies einen stark erhöhten Ausgangswert von $680 \mu\text{U/ml}$ auf, der aber bis zum Zeitpunkt $t = 30 \text{ min}$ auf unter $200 \mu\text{U/ml}$ abfiel und bis Versuchsende in diesem Bereich verblieb. Proband 11 zeigte über die gesamte Untersuchungsdauer erhöhte PRL-Werte zwischen $500 \mu\text{U/ml}$ und $600 \mu\text{U/ml}$, wobei der Ausgangswert von $670 \mu\text{U/ml}$ im Laufe der Untersuchung nicht mehr überschritten wurde (Abb. 53) (Tab. 65).

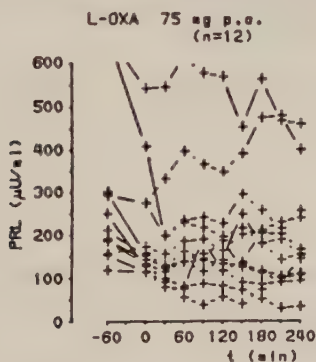


Abb. 53: PRL-Sekretion ($\mu\text{U/ml}$) nach L-Oxaprotilin 75 mg p.o.
(n = 12)

Nach Gabe von D-Oxaprotilin kam es bei Ausgangswerten

unter 400 $\mu\text{U/ml}$ bei zehn von elf Probanden zu einer mäßigen PRL-Sekretionserhöhung ($t = 180 \text{ min}$) um etwa 50 - 70 $\mu\text{U/ml}$. Ein Proband (5) erreichte einen Wert von 690 $\mu\text{U/ml}$. Nur bei Proband 11 zeigte sich wiederum ein insgesamt stark erhöhter Kurvenverlauf gegenüber den anderen mit einem Ausgangswert von 617 $\mu\text{U/ml}$ und einer Schwankungsbreite der Werte zwischen 400 und 500 $\mu\text{U/ml}$ über die gesamte Untersuchungsdauer (Abb. 54) (Tab. 66).

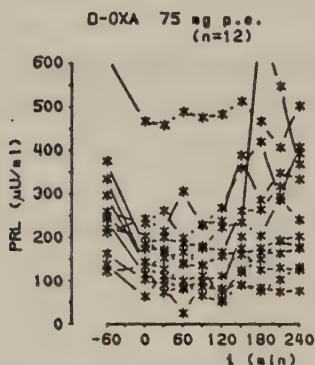


Abb. 54: PRL-Sekretion ($\mu\text{U/ml}$) nach D-Oxaprotilin 75 mg p.o. ($n = 12$)

Die Mittelwertskurven lassen nach L-Oxaprotilin eine gleichmäßige PRL-Sekretion in einem Bereich um 200 $\mu\text{U/ml}$ über die gesamte Untersuchungsdauer erkennen.

Nach D-Oxaprotilin kam es bei $t = 120 \text{ min}$ zu einem geringen Anstieg der Kurve mit einem Maximum bei $t = 240 \text{ min}$ von 260 $\mu\text{U/ml}$ (Abb. 55).

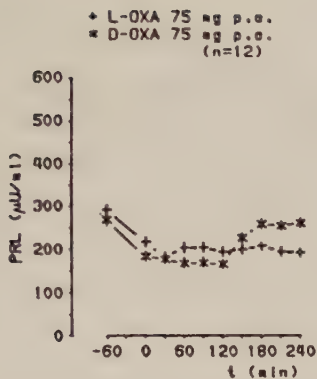


Abb. 55: PRL-Sekretion ($\mu\text{U/ml}$) nach L- und D-Oxaprotilin 75 mg p.o. (n = 12)
 Darstellung der Mittelwertskurven

Die Betrachtung der Flächen läßt kaum einen Unterschied in der Gesamthormonausschüttung zwischen beiden Isomeren erkennen (Abb. 56). Der t-Test, berechnet über die Integrale zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen D- und L-Form.

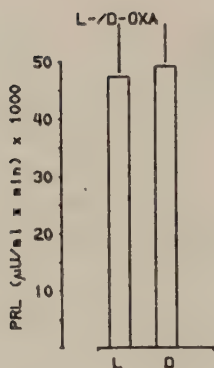


Abb. 56: PRL-Sekretion ($\mu\text{U/ml} \times \text{min}$) nach L- und D-Oxaprotilin 75 mg p.o. ($n = 12$)
 Flächen unter den Mittelwertskurven ($t = 0-240 \text{ min}$)

Zusammenfassend führte weder L- noch D-Oxaprotilin in der Dosierung 75 mg zu einer PRL-Sekretionserhöhung bei gesunden männlichen Probanden.

Im Direktvergleich L- gegen D-Oxaprotilin in gleicher Dosierung konnte also ein höchstsignifikanter Unterschied in der ACTH- und Cortisol-Ausschüttung ($p < 0.001$) und ein hochsignifikanter Unterschied in der GH-Ausschüttung ($p < 0.01$) gemessen werden, wohingegen die PRL-Sekretion durch keines der beiden Isomere beeinflusst wurde.

DISKUSSION

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluß eines selektiven NA-Wiederaufnahme-Hemmers (D-Oxaprotilin) -im Vergleich zu seinem Nicht-NA-Wiederaufnahme-hemmenden Stereoisomer L-Oxaprotilin und Placebo- auf die Sekretion der HVL-Hormone GH, ACTH, PRL und des NNR-Hormons Cortisol zu untersuchen. Im Einzelnen wurden folgende Fragen geprüft:

Welche Unterschiede bestehen zwischen Placebo und L-Oxaprotilin, bzw. zwischen Placebo und D-Oxaprotilin, hinsichtlich ihrer Verträglichkeit und HVL-Hormonstimulation?

Läßt sich die Spezifität einer eventuellen Stimulation durch eine Dosisabhängigkeit belegen? Können Unterschiede im Hormonstimulationsverhalten der beiden Substanzen auch in einem direkten Vergleich L- gegen D-Oxaprotilin in gleicher Dosierung am gleichen Probanden und an einem größeren Kollektiv nachgewiesen werden?

Das Interesse galt zunächst der Verträglichkeit der beiden neuen Medikamente, da belastende Nebenwirkungen eine Form von Streß darstellen, die zur unspezifischen Ausschüttung der untersuchten HVL-Hormone führen können. Gravierende physische Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall, EKG-Veränderungen, starke Übelkeit, Schwindel usw. die z.T. bei älteren Antidepressiva wie Imipramin beschrieben sind, traten bei den,

in dieser Studie eingesetzten Medikamenten nicht auf. Während des Untersuchungszeitraumes (8.00 - 14.00 Uhr) klagten die Probanden unter allen drei Medikationen (Placebo, L-Oxaprotilin und D-Oxaprotilin) über Müdigkeit und Konzentrationsschwäche. Diese Wirkungen waren bei 75 mg D-Oxaprotilin (Höchstdosierung) besonders ausgeprägt und zusätzlich mit einer relativ starken Sedierung verbunden. Die Placebo-Wirkung dürfte ein Artefakt der Versuchsbedingungen sein und darauf beruhen, daß die Probanden sechs Stunden nüchtern und ohne äußere Stimuli im Bett verbringen mußten. Am späten Nachmittag trat nach Verum und besonders ausgeprägt nach 75 mg D-Oxaprotilin noch einmal eine Phase stärkerer Konzentrationsschwäche und Müdigkeit auf, die von den Probanden unangenehmer als am Vormittag empfunden wurde.

Insgesamt ist die Verträglichkeit von L-Oxaprotilin etwas besser als diejenige von D-Oxaprotilin zu beurteilen. Die Nebenwirkungen können mit Ausnahme von D-Oxaprotilin in Höchstdosierung (75 mg) als geringfügig bezeichnet werden. Das bestätigen die Untersuchungen von STULA (50) und HAUSER (13). Somit kann davon ausgegangen werden, daß eine unspezifische Hormonstimulation durch unangenehme Nebenwirkungen der Medikamente nicht ausgelöst worden war.

Wie schon in Teil 3 dargestellt, wurde durch verschiedene Maßnahmen, wie beispielsweise Unterbringung in einem Einzelzimmer, Abschirmung von Lärm, angenehme

Raumtemperatur und Verhinderung des Eintretens von Tiefschlaf, versucht, Einflüsse, die einen unerwünschten Stimulus für die untersuchten Hormone bilden könnten (FINKELSTEIN; 11), (TAKAHASHI, KIPPIUS et DAUGHADAY; 51), so gut wie möglich von den Probanden fernzuhalten. Daß selbst optimale Untersuchungsbedingungen interindividuell bzw. intraindividuell auftretende Unterschiede im Hormonsekretionsverhalten einzelner Probanden nicht ausschließen können, muß in der Interpretation der Ergebnisse natürlich berücksichtigt werden.

So kam es nach Gabe der L-Form in der Dosierung von 150 mg (mittlere Dosierung) bereits zum Zeitpunkt $t = 30$ min und $t = 90$ min post applicationem bei zwei Probanden zu stark erhöhten GH-Werten (30 ng/ml bzw. 21 ng/ml). Die Probanden verspürten keinerlei Nebenwirkungen, außerdem trat die Hormonstimulation zu einem Zeitpunkt auf, zu dem das Medikament mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit noch nicht resorbiert war, da es sich um eine per-os-Applikation gehandelt hatte: Unter Berücksichtigung der verschiedenen Resorptionsgeschwindigkeiten einzelner Substanzen zeigten LAAKMANN et al. (20), daß nach oraler Gabe pharmakologisch so unterschiedlicher Antidepressiva wie Desimipramin und Clomipramin der GH-Stimulus erst zwischen 150 - 180 min nach Medikamenteneinnahme bei allen zwei Substanzen auftritt. Das gleiche Resultat wies KROPP (18) insbesondere auch für das Racemat des D- und L-Oxaprotilin, das Oxaprotilin, nach. Es handelt sich also vermutlich

bei der in Abb. 8 dargestellten hohen Stimulation unter 150 mg L-Oxaprotilin weder um eine Medikamentenwirkung, noch um einen Nebenwirkungseffekt, sondern um eine zufällige Abweichung. Dies bestätigt auch die statistische Gesamtauswertung: Es ergab sich insgesamt kein signifikanter Unterschied in der GH-Sekretion zwischen Placebo und L-Oxaprotilin in allen Dosierungen (75, 150, 225 und 300 mg).

Auch die Hormone Cortisol und Prolaktin zeigten unter keiner Dosierung von L-Oxaprotilin gegenüber Placebo einen signifikanten Sekretionsunterschied.

Nach Gabe der D-Form in den Dosierungen 12.5, 25, 50 und 75 mg hingegen kam es zu signifikanten Unterschieden in der GH- und Cortisol-Ausschüttung, nicht aber in der PRL-Sekretion.

Der Anstieg der GH-Ausschüttung unter D-Oxaprotilin zeigt eine Dosisabhängigkeit mit einer Sättigungscharakteristik zwischen 50 mg und 75 mg (Abb. 26): Die beiden höchsten Dosierungen unterscheiden sich sichtbar und statistisch signifikant ($p < 0.05$) von Placebo und der 12,5 mg-Dosierung.

Da deutlichere Nebenwirkungen, wie oben erwähnt, erst nach 75 mg auftraten, Hormonstimulationen aber bereits nach 25 und 50 mg gemessen und außerdem eine dosisabhängige GH-Ausschüttung nachgewiesen werden konnte, scheint eine unspezifische Streßwirkung als Auslöser der Hormonanstiege unwahrscheinlich.

Nach Gabe des Stereoisomeren L-Oxaprotilin kam es

-selbst unter vierfacher Dosierung- zu keiner sichtbaren und statistisch signifikanten Hormonstimulation des GHs.

Dieses Ergebnis legt den Schluß nahe, daß die GH-Sekretion spezifisch und durch die NA-Wiederaufnahme-Hemmung des D-Oxaprotilin bedingt ist.

Durch einen direkten Vergleich der beiden Substanzen D- und L-Oxaprotilin an den gleichen Probanden in der gleichen Dosierung wird dies an einem größeren Kollektiv von 12 Personen bestätigt. Hier kommt es zu einem hochsignifikanten ($p < 0.01$) Unterschied in der GH-Sekretion zwischen D- und L-Oxaprotilin. Das Ergebnis konnte somit reproduziert werden (Abb. 41 - 44) und stellt ein weiteres Argument für die medikamentenabhängige, spezifische Wirkung dar. Die, durch das relativ selektive NA-Wiederaufnahme-hemmende D-Oxaprotilin vermittelte, GH-Sekretions-Erhöhung bestätigt die Interpretation von LAAKMANN et al. (26 - 32).

Sie schrieben die durch Desimipramin vermittelte GH-Stimulation vorwiegend der NA-Wiederaufnahme-Hemmung dieser Substanz zu.

Neben der GH-Sekretion scheint auch die ACTH-, bzw. die Cortisol-Sekretion zu einem Großteil noradrenerg vermittelt zu sein, da D-Oxaprotilin eine hochsignifikante dosisabhängige Cortisol-Erhöhung gegenüber Placebo bewirkte (Abb. 40). Wie aus der Differenzenmatrix II zu ersehen ist, waren der Unterschied zwischen 12,5 und 75 mg, sowie derjenige zwischen 75 mg

und Placebo deutlich und statistisch auf dem 1%-Niveau ($p < 0.01$) signifikant.

Der Direktvergleich D- (75 mg) gegen L-Form (75 mg) (Abb. 49 - 52) bestätigte dieses Ergebnis. Es ließ sich ein höchstsignifikanter Unterschied ($p < 0.001$) in der Cortisol- und auch der ACTH-Sekretion (Abb. 45 - 48) errechnen.

Somit muß sowohl für die ACTH-Sekretion aus dem HVL als auch für die damit verbundene Cortisol-Sekretions-Erhöhung aus der NNR nach Gabe von D-Oxaprotilin dem NA die entscheidende Rolle als Neurotransmitter zugeschrieben werden, da sein Isomer, das sich nur in der NA-Wiederaufnahme-Hemmung unterscheidet, diese Sekretions-Erhöhung nicht auslösen konnte.

LAAKMANN et al. (30,31,32) fanden in ihren Studien mit DMI ähnliche Ergebnisse für die Cortisol-Vermittlung nach i.v.-Gabe, zeigten allerdings auch, daß CI, eine vorwiegend die Serotonin-Wiederaufnahme-hemmende Substanz, eine dem DMI vergleichbare Cortisol-Stimulation gegenüber Placebo bewirkte. Hierbei muß allerdings berücksichtigt werden, daß Clomipramin im Organismus zu Desmethyldclomipramin (DCI) verstoffwechselt wird (KUSS; 19), das seinerseits wiederum ein potenter NA-Wiederaufnahme-Hemmer ist (LAAKMANN et GUGATH; 31).

Auch hier muß also letztlich eine Wirkung des Medikaments auf die Cortisol-Stimulation über den NA-Wiederaufnahme-hemmenden Mechanismus eines seiner Metaboliten diskutiert werden.

Eine Sekretionserhöhung von PRL konnte weder durch D- noch durch L-Oxaprotilin ausgelöst werden, sodaß eine noradrenerge Vermittlung der Ausschüttung dieses Hormons aus der vorliegenden Untersuchung nicht hervorgeht (Abb. 19, Abb. 40, Abb. 53 - 56). Das bestätigt die Annahme von LAAKMANN et GUGATH (31), die fanden, daß nach Gabe von CI i.v. -einem vorwiegend die Serotonin-Wiederaufnahme-hemmenden Antidepressivum- eine signifikante PRL-Sekretionserhöhung gemessen werden konnte, während nach DMI, das vorwiegend NA, aber auch teilweise Serotonin in seiner Wiederaufnahme hemmt, eine PRL-Stimulation zwar erfolgte, aber geringer ausfiel als nach CI. Zusammen mit Methysergid, einem Serotonin-Rezeptorenblocker verabreicht, konnte der durch DMI ausgelöste PRL-Stimulus signifikant unterdrückt werden (LAAKMANN et ZYGAN; 33,34). Serotonin scheint also in der Vermittlung der PRL-Ausschüttung eine wesentlich größere Rolle als NA zu spielen. Dies konnte in vorliegender Studie insofern bestätigt werden, als ein nur die NA-Wiederaufnahme hemmendes Medikament wie D-Oxaprotilin auch keine Sekretionserhöhung des Prolaktins bewirkt.

In der folgenden Übersichtstabelle ist noch einmal der Zusammenhang zwischen der Wiederaufnahme-hemmenden Potenz einiger ausgewählter Antidepressiva und ihrer Wirkung auf die einzelnen Hypophysenvorderlappenhormone dargestellt:

Übersichtstabelle der Antidepressiva und ihrer unterschiedlichen Wiederaufnahme-hemmenden Potenzen (IC-50 Hyttel; 15), Dosierungen und Applikationsformen, sowie ihrer endokrinen Profile bei gesunden männlichen Probanden

(Studien von LAAKMANN et al. aus den Jahren 1977 - 1984; 20-34)

NA	5-HT	DA		GH	PRL	Cort.	LH	TSH
0.9	210	-*	DMI 25 mg i.v.	++	+	++		
			100 mg p.o.	++	+		o	o
1.1	-*	-*	D-Oxap. 75 mg p.o.	++	o	++		
-*	-*	-*	L-Oxap. 75 mg p.o.	o	o	o		
6.6	830	48	NF 200 mg p.o.	++	-			
23	-*	-*	MIAN 100 mg p.o.	+	o			
24	1.5	-*	CI 25 mg i.v.	+	++	++		
			100 mg p.o.	+	+		o	o
-*	-*	600	BUP 100 mg p.o.	o	o			
-*	2.4	-*	IND 25 mg i.v.	o	++	++		
-*	1.8	-*	CIT 75 mg p.o.	?	?	?		

-* = IC-50 über 1000 nM; ++, + = Stimulation; - = Suppression;

o = kein Effekt;

NF = Nomifensin; MIAN = Mianserin; BUP = Bupropion; IND = Indalpine;

CIT = Citalopram; L-, D-Oxap. = L-, D-Oxaprotilin; CI = Clomipramin;

DMI = Desimipramin;

Zusammenfassend konnte die vorliegende Arbeit zeigen, daß D-Oxaprotilin zu einer deutlichen GH-, ACTH- und Cortisol-Stimulation führt, was speziell auf seinen, die NA-Wiederaufnahme-hemmenden Effekt zurückgeführt werden muß. Außerdem konnte gezeigt werden, daß sein Nicht-NA-Wieder-aufnahme-hemmendes Stereoisomer L-Oxaprotilin diese Wirkung nicht entfaltet.

An 12 Probanden wurde der Einfluß von D- und L-Oxaprotilin auf die GH-, ACTH-, Cortisol- und PRL-Sekretion sowie die Verträglichkeit dieser beiden Pharmaka untersucht.

D- und L-Oxaprotilin sind stereoisomere Substanzen, die sich nur durch ihre Konfiguration am asymmetrischen Kohlenstoffatom unterscheiden. Während die D-Form ein relativ selektiver NA-Wiederaufnahme-Hemmer ist, ist die L-Form praktisch frei von dieser Eigenschaft.

Sechs gesunde männliche Probanden im Alter zwischen 18 und 35 Jahren erhielten Placebo sowie 75, 150, 225 und 300 mg L-Oxaprotilin p.o. Weiteren sechs Probanden wurde neben Placebo 12.5, 25, 50 und 75 mg D-Oxaprotilin p.o. verabreicht.

L-Oxaprotilin erwies sich als besser verträglich als seine optische Antipode: So waren etwa die sedierenden Effekte von 300 mg L-Oxaprotilin immer noch geringer als die von 75 mg D-Oxaprotilin.

Die L-Form führte bis zu einer Dosierung von 300 mg zu keiner signifikant veränderten Stimulation von GH, Cortisol und PRL im Vergleich zu Placebo.

Die D-Form (50 und 75 mg) bewirkte im Vergleich zu Placebo eine signifikant erhöhte GH-Sekretion; darüberhinaus konnte eine Dosisabhängigkeit dieser Stimulation gezeigt werden. Die Cortisol-Sekretion wurde

durch D-Oxaprotilin ebenfalls signifikant und dosisabhängig stimuliert, wohingegen die PRL-Sekretion unter dieser Medikation unbeeinflusst blieb.

Im direkten Vergleich von 75 mg D-Oxaprotilin versus 75 mg L-Oxaprotilin bei 12 Probanden zeigte D-Oxaprotilin eine signifikant höhere GH-, ACTH- und Cortisol-Sekretion. Die PRL-Ausschüttung wurde von beiden Substanzen nicht unterschiedlich beeinflusst.

Tabelle 1
CH-Sekretion (ng/ml) nach Gabe von Desimipramin (DMI) 0,6 mg/kg i.v. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 5)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
DM 1	0.70	3.50	6.80	21.00	19.20	9.80	7.40	8.10	3.20	4.10	2318.00
DM 3	0.30	0.80	2.90	12.10	8.10	1.50	2.00	6.70	6.90	3.20	1242.00
DM 4	0.80	3.00	44.00	44.60	26.70	13.40	13.90	18.20	16.20	13.70	5723.00
DM 5	2.20	2.90	26.00	14.80	4.90	2.10	4.50	2.90	2.10	1.70	1942.00
DM 6	0.80	1.80	3.90	29.60	26.30	8.10	10.00	9.40	8.90	4.00	2964.00
$\bar{x}$	1.00	2.40	16.70	24.40	17.00	7.00	7.60	9.10	7.50	5.40	2840.00
SD	0.70	1.10	17.90	13.10	10.10	5.10	4.70	5.70	5.60	4.80	2069.00
SE	0.30	0.50	8.00	5.90	4.50	2.30	2.10	2.50	2.50	2.10	924.00

Tabelle 2
GH-Sekretion (ng/ml) nach Gabe von L-Oxaprotilin (Placebo) p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 5)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1f	1.70	2.70	1.50	1.40	1.50	2.60	8.10	4.00	6.50	4.40	874.50
3f	1.30	2.50	2.10	1.20	1.40	1.20	1.00	1.00	1.30	2.30	348.00
4f	0.60	0.90	0.60	0.40	0.80	0.70	0.70	2.40	1.30	0.80	232.50
5f	1.40	1.40	1.30	3.90	6.60	3.80	2.00	4.00	4.20	2.60	834.00
6f	0.40	0.60	7.00	3.90	1.40	0.80	0.70	0.70	0.40	0.40	462.00
$\bar{x}$	1.08	1.62	2.50	2.16	2.34	1.82	2.50	2.42	2.74	2.10	550.20
SD	0.55	0.94	2.57	1.63	2.40	1.34	3.18	1.56	2.54	1.59	289.53
SE	0.25	0.42	1.15	0.73	1.07	0.60	1.42	0.71	1.14	0.71	129.48

Tabelle 3
 GH-Sekretion (ng/ml) nach Gabe von L-Oxaprotilin 75 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 5)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1a	0.70	1.20	0.80	1.40	0.80	1.00	1.00	0.50	0.60	0.50	208.50
3a	0.80	0.80	1.00	0.80	0.80	1.40	1.20	1.00	1.00	1.00	243.00
4a	1.20	1.60	1.20	0.90	1.00	0.80	0.80	0.70	0.60	0.60	213.00
5a	1.50	1.50	1.40	1.10	1.40	1.30	1.40	1.20	1.30	1.20	313.50
6a	1.00	1.10	1.00	0.70	0.70	1.50	1.30	1.40	1.20	1.30	270.00
$\bar{x}$	1.04	1.24	1.08	0.98	0.94	1.20	1.14	0.96	0.94	0.92	249.60
SD	0.32	0.32	0.02	0.03	0.03	0.03	0.02	0.36	0.33	0.36	43.51
SE	0.14	0.14	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.16	0.15	0.16	19.46

Tabelle 4
GH-Sekretion (ng/ml) nach Gabe von L-Oxaprotilin 150 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 5)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1b	1.10	0.70	1.50	4.70	21.90	21.60	8.00	4.10	2.40	4.70	2007.00
3b	1.40	0.50	1.30	1.90	2.60	2.40	1.50	1.20	1.50	1.50	402.00
4b	1.40	1.80	1.70	1.30	1.40	1.20	1.20	2.80	2.90	1.70	427.50
5b	1.60	3.10	21.00	30.00	16.00	10.20	12.40	8.30	2.50	2.30	3063.00
6b	0.50	0.70	0.80	1.00	0.80	1.00	0.90	0.70	0.70	0.70	196.00
$\bar{x}$	1.26	1.36	5.26	7.76	8.54	7.28	4.80	3.42	2.00	2.18	1225.50
SD	0.03	1.10	8.81	12.51	9.75	8.86	5.17	3.04	0.89	1.52	1271.71
SE	0.01	0.49	3.94	5.59	4.36	3.96	2.31	1.36	0.40	0.68	565.73

Tabelle 5
 GH-Sekretion (ng/ml) nach Gabe von L-Oxaprotin 225 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 5)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1c	0.70	2.00	1.10	1.40	0.90	0.90	1.60	1.10	0.80	0.80	276.00
3c	1.00	1.00	1.00	1.20	0.90	0.80	0.90	0.80	0.80	0.80	219.00
4c	1.30	2.00	2.50	3.90	15.30	4.10	1.40	1.20	1.40	1.40	945.00
5c	1.10	0.90	1.00	8.30	13.60	12.20	2.50	1.20	1.10	1.10	1227.00
6c	0.90	0.90	0.70	0.80	0.90	0.90	0.80	0.80	0.80	0.70	195.00
$\bar{x}$	1.00	1.36	1.26	3.12	6.32	3.78	1.44	1.02	0.98	0.96	572.40
SD	0.02	0.59	0.71	3.14	7.45	4.91	0.68	0.02	0.03	0.03	460.24
SE	0.01	0.26	0.32	1.40	3.33	2.20	0.30	0.01	0.01	0.01	214.77

Tabelle 6

GH-Sekretion (ng/ml) nach Gabe von L-Oxaprotilin 300 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 5)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1d	1.10	1.00	0.90	1.40	1.40	1.40	1.30	1.00	1.80	1.30	310.50
3d	0.90	1.00	0.90	0.90	1.70	1.50	1.10	2.30	1.90	1.60	348.00
4d	1.00	0.90	1.00	0.90	1.50	0.90	1.00	1.00	1.20	2.50	276.00
5d	1.10	1.10	1.00	1.70	16.20	18.90	6.20	2.00	1.40	1.10	1455.00
6d	1.00	1.10	1.00	2.40	7.00	13.30	3.10	1.90	1.80	1.30	951.00
$\bar{x}$	1.02	1.02	0.96	1.46	5.56	7.20	2.54	1.64	1.62	1.56	668.10
SD	0.06	0.08	0.05	0.63	6.40	8.37	2.22	0.60	0.03	0.55	520.42
SE	0.04	0.04	0.02	0.28	2.86	3.74	0.99	0.27	0.01	0.25	232.74

Tabelle 7

Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach Gabe von L-Oxaprotolin (Placebo) p.o. ($\bar{x} \pm \text{SE}$; AUC: 0-240 min) (n = 5)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1f	18.40	9.40	9.00	7.00	8.30	7.80	10.30	11.20	11.90	8.30	2291.00
3f	33.20	24.90	20.50	17.20	17.70	15.60	13.60	12.20	14.40	14.10	3938.00
4f	24.90	12.10	9.70	9.10	10.20	16.10	14.70	12.80	14.60	13.50	2984.00
5f	30.20	14.00	11.20	9.30	7.40	6.00	6.70	8.20	10.70	9.00	2120.00
6f	20.20	10.90	8.40	8.70	7.80	8.80	7.40	8.20	9.70	9.80	2053.00
$\bar{x}$	25.38	14.26	12.30	10.20	10.30	10.86	10.50	10.52	12.30	10.94	2677.00
SD	6.33	6.18	5.10	3.95	4.30	4.67	3.60	2.19	2.20	2.67	796.00
SE	2.83	2.76	2.30	1.77	1.90	2.09	1.60	0.98	1.00	1.20	356.00

Tabelle 8

Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach Gabe von L-Oxaprotilin 75 mg p.o. ($\bar{x} \pm \text{SE}$; AUC: 0-240 min) (n = 5)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1a	21.00	19.00	18.50	18.00	16.90	15.70	14.70	13.60	11.80	10.00	3712.00
3a	27.00	22.20	18.80	15.40	14.20	13.00	10.80	8.60	9.90	11.20	3222.00
4a	11.80	8.40	8.00	7.50	7.70	7.90	8.40	8.90	8.80	8.60	1972.00
5a	19.80	16.70	15.20	13.70	11.70	9.70	11.30	12.80	12.60	12.40	3047.00
6a	17.30	8.00	7.20	6.40	5.50	4.60	4.10	3.60	4.20	4.80	1260.00
$\bar{x}$	19.38	14.86	13.60	12.20	11.20	10.18	9.90	9.50	9.45	9.40	2643.00
SD	5.54	6.39	5.80	5.05	4.70	4.33	4.15	3.99	3.45	2.93	1001.00
SE	2.46	2.86	2.60	2.26	2.10	1.94	1.85	1.78	1.55	1.31	447.00

Tabelle 9

Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach Gabe von L-Oxaprotilin 150 mg p.o. ($\bar{x} \pm \text{SE}$; AUC: 0-240 min) ($n = 5$)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1b	30.00	25.40	24.50	23.50	20.80	18.00	13.60	9.20	10.80	12.30	4179.00
3b	16.80	24.50	20.30	15.70	14.50	13.30	8.90	5.40	5.00	4.50	2930.00
4b	8.70	8.40	12.80	17.10	17.00	16.90	15.20	13.40	14.40	15.30	3561.00
5b	22.00	18.50	18.60	18.30	15.60	12.80	11.50	10.10	7.90	5.70	3213.00
6b	27.50	14.20	14.50	14.90	13.50	12.10	11.80	11.40	11.80	12.20	3096.00
$\bar{x}$	21.06	18.34	18.10	17.50	16.30	14.62	12.30	9.90	9.95	10.00	3395.00
SD	8.62	7.23	4.70	3.39	3.00	2.65	2.85	2.97	5.90	4.66	495.00
SE	3.85	3.23	2.10	1.52	1.40	1.18	1.25	1.33	1.70	2.09	221.00

Tabelle 10

Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach Gabe von L-Oxaprotitin 225 mg p.o. ($\bar{x} \pm \text{SE}$; AUC: 0-240 min) (n = 5)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1c	23.50	14.30	18.00	21.60	18.70	15.80	13.10	10.30	9.50	8.60	3555.00
3c	10.40	11.10	13.80	16.50	14.10	11.70	10.20	8.60	8.50	8.40	2795.00
4c	14.70	10.40	9.20	7.90	9.00	10.00	10.05	10.10	11.00	11.80	2352.00
5c	24.40	21.00	18.30	15.60	13.50	11.40	9.70	8.00	6.50	5.00	2880.00
6c	24.50	11.80	11.80	12.00	11.10	10.10	8.60	7.00	6.30	5.50	2265.00
$\bar{x}$	20.70	13.68	14.20	14.72	13.30	11.80	10.30	8.80	8.35	7.86	2769.00
SD	4.76	4.35	4.70	5.13	3.75	2.36	1.90	1.40	2.05	2.74	515.00
SE	2.13	1.95	2.10	2.29	1.70	1.06	0.85	0.63	0.90	1.23	230.00

Tabelle 11

Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach Gabe von L-Oxaprotilin 300 mg p.o. ($\bar{x} \pm \text{SE}$; AUC: 0-240 min) ($n = 5$)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1d	23.00	16.50	19.50	22.40	19.80	17.20	13.50	9.80	10.50	11.10	3795.00
3d	15.20	12.20	12.00	11.80	11.60	11.40	10.40	9.30	3.20	6.40	2370.00
4d	19.60	14.20	14.60	14.90	14.00	13.00	12.30	11.50	11.30	11.00	3126.00
5a	26.10	19.10	15.80	12.50	10.50	8.50	7.30	6.00	5.40	4.80	2338.50
6d	16.60	12.00	14.10	16.10	13.60	11.10	8.70	6.20	7.20	8.10	2611.50
$\bar{x}$	20.56	14.60	15.20	15.54	13.90	12.24	10.40	8.56	8.50	8.28	2848.20
SD	4.15	3.01	3.60	4.21	4.70	3.21	2.80	2.39	2.60	2.79	616.06
SE	1.86	1.35	1.60	1.88	1.70	1.43	1.20	1.07	1.20	1.25	275.51

Tabelle 12

PKU-Sekretion ($\mu\text{U/ml}$) nach Gabe von L-Oxaprotilin (Placebo) p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 5)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1f	153.00	131.00	117.00	116.00	125.00	116.00	103.00	106.00	130.00	145.00	28530.00
3f	225.00	74.00	73.00	60.00	69.00	73.00	68.00	70.00	92.00	99.00	17745.00
4f	176.00	149.00	126.00	117.00	117.00	148.00	118.00	131.00	125.00	130.00	30645.00
5f	272.00	153.00	131.00	121.00	119.00	88.00	66.00	91.00	90.00	85.00	24750.00
6f	176.00	117.00	93.00	80.00	104.00	106.00	74.00	84.00	90.00	95.00	22110.00
$\bar{x}$	200.40	124.80	108.00	98.80	106.80	106.20	85.80	96.40	105.40	110.80	24756.00
SD	47.88	31.86	24.41	27.29	22.48	28.62	23.35	23.29	20.27	25.46	5125.40
SE	21.41	14.25	10.92	12.20	10.05	12.80	10.44	10.41	9.06	11.39	2292.15

Tabelle 13
 Pfl.-Sekretion ($\mu\text{l/ml}$) nach Gabe von L-Oxaprotilin 300 mg p.o. ($\bar{x} \pm \text{SE}$; AUC: 0-240 min) ($n = 5$)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1d	300.00	246.00	223.00	199.00	206.00	213.00	197.00	181.00	192.00	203.00	49065.00
3d	131.00	103.00	108.00	114.00	115.00	117.00	125.00	133.00	109.00	85.00	27450.00
4d	140.00	84.00	90.00	97.00	104.00	111.00	110.00	109.00	125.00	142.00	25770.00
5d	97.00	65.00	63.00	62.00	62.00	62.00	67.00	73.00	75.00	78.00	16065.00
6d	220.00	185.00	216.00	248.00	244.00	241.00	201.00	162.00	148.00	135.00	48600.00
$\bar{x}$	177.60	136.60	140.00	144.00	146.20	148.80	140.00	131.60	129.80	128.60	33390.00
SD	121.56	86.18	80.25	76.88	71.58	68.25	51.98	43.04	51.03	64.12	14752.57
SE	54.37	39.44	35.69	34.38	32.01	30.52	23.24	19.25	22.82	28.68	6597.55

Tabelle 14
 Blutzucker (mg%) nach Gabe von L-Oxaprotilin (Placebo) p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1f	75.00	70.00	65.00	70.00	68.00	69.00	70.00	71.00	75.00	74.00	16760.00
2f	81.00	90.00	88.00	78.00	75.00	80.00	85.00	84.00	84.00	79.00	19610.00
3f	77.00	76.00	75.00	80.00	86.00	84.00	80.00	83.00	87.00	90.00	19740.00
4f	82.00	83.00	85.00	89.00	80.00	82.00	79.00	80.00	81.00	83.00	19680.00
5f	95.00	97.00	103.00	100.00	96.00	95.00	90.00	87.00	89.00	90.00	22710.00
6f	70.00	68.00	70.00	72.00	68.00	64.00	65.00	65.00	63.00	68.00	16020.00
$\bar{x}$	80.00	81.00	81.00	82.00	79.00	79.00	78.00	78.00	80.00	81.00	19120.00
SD	8.50	11.30	13.90	11.30	11.60	11.10	9.30	8.50	9.60	8.80	2595.00
SE	3.80	5.10	6.20	5.00	5.20	5.00	4.20	3.80	4.30	3.90	1162.00

Tabelle 15
 Blutzucker (mg%) nach Gabe von L-Oxaprotilin 75 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1a	68.00	70.00	70.00	70.00	78.00	75.00	75.00	72.00	70.00	65.00	17410.00
2a	78.00	72.00	75.00	78.00	83.00	80.00	81.00	83.00	84.00	80.00	19260.00
3a	84.00	85.00	80.00	79.00	79.00	75.00	77.00	82.00	83.00	87.00	19200.00
4a	79.00	80.00	79.00	77.00	80.00	81.00	85.00	80.00	81.00	83.00	19390.00
5a	100.00	100.00	95.00	97.00	90.00	89.00	90.00	87.00	89.00	88.00	21900.00
6a	70.00	68.00	65.00	67.00	70.00	71.00	75.00	73.00	78.00	75.00	17170.00
$\bar{x}$	80.00	79.00	77.00	78.00	80.00	79.00	81.00	80.00	81.00	80.00	19090.00
SD	11.50	12.10	10.30	10.50	6.50	6.30	6.10	5.90	6.40	8.60	1833.00
SE	5.20	5.40	4.60	4.70	2.90	2.80	2.70	2.60	2.90	3.90	819.00

Tabelle 16
 Blutzucker (mg%) nach Gabe von L-Oxaprotillin 150 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1b	74.00	72.00	68.00	69.00	75.00	77.00	73.00	78.00	75.00	70.00	17540.00
2b	79.00	81.00	80.00	88.00	80.00	79.00	73.00	75.00	75.00	80.00	16770.00
3b	85.00	80.00	78.00	79.00	73.00	80.00	84.00	85.00	84.00	80.00	19240.00
4b	80.00	80.00	70.00	75.00	78.00	80.00	85.00	79.00	83.00	77.00	18690.00
5b	95.00	100.00	95.00	93.00	90.00	89.00	92.00	88.00	85.00	83.00	21710.00
6b	68.00	70.00	73.00	75.00	77.00	70.00	65.00	67.00	68.00	65.00	16910.00
$\bar{x}$	80.00	81.00	77.00	80.00	79.00	79.00	79.00	79.00	78.00	76.00	18850.00
SD	9.30	10.60	9.80	9.00	6.00	6.10	9.90	7.40	6.70	6.90	1921.00
SE	4.20	4.70	4.40	4.00	2.70	2.70	4.50	3.30	3.00	3.10	862.00

Tabelle 17
 Blutzucker (mg%) nach Gabe von L-Oxaprotinin 225 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min Prob	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1c	75.00	72.00	69.00	65.00	70.00	74.00	71.00	75.00	76.00	79.00	17230.00
2c	61.00	67.00	66.00	64.00	80.00	79.00	78.00	80.00	84.00	85.00	19700.00
3c	60.00	76.00	75.00	60.00	77.00	74.00	79.00	83.00	80.00	80.00	18760.00
4c	60.00	80.00	82.00	85.00	84.00	79.00	77.00	87.00	83.00	77.00	19630.00
5c	50.00	95.00	89.00	89.00	91.00	82.00	83.00	90.00	93.00	90.00	21310.00
6c	69.00	72.00	70.00	70.00	65.00	66.00	68.00	70.00	65.00	67.00	16230.00
$\bar{x}$	79.00	81.00	79.00	79.00	78.00	76.00	76.00	81.00	80.00	80.00	18850.00
SD	7.00	8.20	8.40	9.40	9.40	5.70	5.50	7.50	9.30	7.80	1916.00
SE	3.10	3.70	3.80	4.20	4.20	2.50	2.50	3.30	4.20	3.50	860.00

Tabelle 15
 Blutzucker (mg%) nach Gabe von L-Oxaprotilin 300 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1d	75.00	73.00	65.00	73.00	65.00	70.00	67.00	73.00	77.00	74.00	16750.00
2d	80.00	93.00	78.00	88.00	85.00	88.00	80.00	85.00	85.00	85.00	20120.00
3d	77.00	73.00	75.00	86.00	75.00	91.00	80.00	80.00	79.00	68.00	18960.00
4d	82.00	85.00	82.00	89.00	83.00	84.00	80.00	82.00	79.00	97.00	19860.00
5d	95.00	84.00	91.00	85.00	91.00	89.00	90.00	94.00	93.00	102.00	21620.00
6d	62.00	60.00	67.00	70.00	66.00	67.00	67.00	63.00	69.00	70.00	16120.00
$\bar{x}$	79.00	79.00	76.00	82.00	78.00	82.00	77.00	80.00	80.00	82.00	18930.00
SD	10.71	11.44	9.67	8.18	10.62	9.57	8.89	10.60	8.07	14.39	2315.00
SE	4.37	4.67	3.95	3.34	4.33	3.91	3.63	4.33	3.29	5.87	945.00

Tabelle 13
 Pulsfrequenz/min nach Gabe von Leptoprotillin (Plasma) p.o. ($\bar{x} \pm s$; ME; ALE; 0-240 min) (n = 6)

t_0 /min Probe	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1f	56,00	54,00	60,00	60,00	58,00	56,00	60,00	56,00	58,00	60,00	14850,00
2f	60,00	64,00	64,00	68,00	64,00	60,00	60,00	60,00	60,00	56,00	15720,00
3f	64,00	64,00	68,00	64,00	60,00	60,00	60,00	62,00	62,00	60,00	21640,00
4f	66,00	64,00	64,00	60,00	56,00	56,00	52,00	56,00	56,00	60,00	14760,00
5f	64,00	64,00	60,00	60,00	60,00	60,00	64,00	64,00	68,00	68,00	16060,00
6f	60,00	68,00	68,00	68,00	64,00	60,00	60,00	64,00	64,00	60,00	16260,00
$\bar{x}$	65,33	66,33	67,33	66,67	63,67	62,00	64,33	65,33	66,33	64,00	16565,00
SD	10,01	9,83	10,56	9,45	8,62	9,03	13,17	13,54	13,29	8,76	2648,20
SE	4,09	4,01	4,31	3,82	3,52	3,69	5,36	5,53	5,43	3,56	1061,12

Tabelle 20

Pulsfrequenz/min nach Gabe von L-Oxaprotinin 75 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1a	50.00	52.00	60.00	52.00	60.00	60.00	60.00	68.00	60.00	60.00	15180.00
2a	60.00	60.00	60.00	60.00	64.00	60.00	56.00	60.00	54.00	60.00	15120.00
3a	72.00	64.00	80.00	72.00	96.00	78.00	78.00	72.00	72.00	72.00	19660.00
4a	64.00	60.00	62.00	60.00	56.00	64.00	60.00	60.00	60.00	64.00	15480.00
5a	60.00	64.00	60.00	60.00	64.00	60.00	60.00	52.00	54.00	52.00	14820.00
6a	60.00	68.00	60.00	60.00	60.00	64.00	68.00	68.00	64.00	64.00	16260.00
$\bar{x}$	61.00	64.67	63.67	60.67	66.67	64.33	63.67	63.33	60.67	62.00	16120.00
SD	7.13	10.86	8.04	6.41	14.68	6.98	8.04	7.34	6.77	6.57	1896.86
SE	2.91	4.43	3.26	2.62	5.99	2.85	3.28	3.00	2.76	2.68	774.39

Tabelle 21

Pulsfrequenz/min nach Gabe von L-Oxaprotinin 150 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1b	66.00	62.00	66.00	60.00	66.00	72.00	60.00	66.00	58.00	72.00	16530.00
2b	60.00	66.00	60.00	60.00	96.00	78.00	66.00	72.00	66.00	96.00	18910.00
3b	72.00	72.00	72.00	60.00	60.00	68.00	60.00	68.00	64.00	60.00	16440.00
4b	72.00	76.00	72.00	76.00	68.00	72.00	68.00	80.00	68.00	68.00	18300.00
5b	52.00	52.00	52.00	64.00	56.00	56.00	52.00	52.00	52.00	52.00	13960.00
6b	64.00	60.00	60.00	60.00	52.00	60.00	60.00	60.00	68.00	68.00	15540.00
$\bar{x}$	64.33	64.67	63.67	63.33	66.33	67.67	61.00	66.33	62.67	69.33	16580.00
SD	7.63	8.64	7.84	6.41	15.72	8.24	5.62	9.67	6.41	14.90	1812.92
SE	3.12	3.53	3.20	2.62	6.42	3.36	2.29	3.95	2.62	6.08	740.12

Tabelle 22

Pulsfrequenz/min nach Gabe von L-Oxaprotilin 225 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1c	56.00	56.00	57.00	57.00	57.00	60.00	63.00	54.00	66.00	60.00	15060.00
2c	60.00	60.00	60.00	58.00	64.00	84.00	64.00	68.00	64.00	64.00	16680.00
3c	56.00	80.00	68.00	76.00	76.00	76.00	80.00	72.00	72.00	72.00	18960.00
4c	75.00	75.00	69.00	64.00	68.00	68.00	70.00	68.00	65.00	68.00	17325.00
5c	60.00	60.00	60.00	56.00	56.00	56.00	56.00	52.00	52.00	52.00	14100.00
6c	60.00	64.00	58.00	60.00	60.00	60.00	56.00	56.00	60.00	60.00	15060.00
$\bar{x}$	67.83	65.83	62.00	61.83	63.50	67.33	64.83	61.67	63.17	62.67	16197.50
SD	15.29	9.52	5.18	7.49	7.58	10.86	9.13	8.62	6.71	7.00	1795.71
SE	6.24	3.89	2.11	3.06	3.10	4.43	3.73	3.52	2.74	2.86	733.09

Tabelle 23

Pulsfrequenz/min nach Gabe von L-Oxaprotitin 300 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1d	56.00	60.00	56.00	60.00	60.00	52.00	60.00	60.00	60.00	60.00	14940.00
2d	64.00	68.00	60.00	56.00	64.00	64.00	60.00	64.00	64.00	64.00	15900.00
3d	76.00	76.00	68.00	60.00	68.00	64.00	68.00	68.00	64.00	60.00	16740.00
4d	70.00	70.00	68.00	64.00	68.00	70.00	66.00	70.00	67.00	70.00	17940.00
5d	56.00	56.00	56.00	56.00	56.00	56.00	56.00	56.00	56.00	56.00	14280.00
6d	56.00	52.00	64.00	56.00	56.00	56.00	72.00	60.00	64.00	64.00	15540.00
$\bar{x}$	63.00	63.67	62.00	58.67	62.00	60.33	63.67	63.00	62.50	62.33	15790.00
SD	8.56	9.16	5.51	3.27	5.51	6.74	5.99	5.33	3.89	4.80	1129.80
SE	3.49	3.74	2.25	1.33	2.25	2.75	2.44	2.18	1.59	1.96	461.24

Tabelle 24

Arterieller Mitteldruck (= MAP) nach Gabe von L-Oxaprotilin (Placebo) p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1f	96.00	95.00	105.00	107.00	106.00	95.00	97.00	98.00	97.00	93.00	25365.00
2f	86.00	92.00	94.00	90.00	93.00	97.00	90.00	89.00	87.00	90.00	25260.00
3f	84.00	80.00	77.00	79.00	87.00	87.00	83.00	90.00	90.00	78.00	21330.00
4f	100.00	103.00	97.00	98.00	95.00	97.00	90.00	90.00	88.00	90.00	23895.00
5f	103.00	103.00	103.00	107.00	100.00	96.00	98.00	103.00	107.00	103.00	26115.00
6f	97.00	97.00	93.00	88.00	84.00	84.00	88.00	100.00	100.00	97.00	23475.00
$\bar{x}$	95.00	95.00	94.83	94.83	94.17	93.00	91.00	95.00	94.83	91.63	23910.00
SD	7.36	8.56	9.97	11.20	8.13	5.97	5.66	6.07	7.88	8.38	1686.52
SE	3.01	3.49	4.07	4.57	3.32	2.44	2.31	2.48	3.22	3.42	688.52

Tabelle 25

Arterieller mitteldruck (= MAP) nach Gabe von L-Oxaprotilin 75 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC; 0-240 min) (n = 6)

τ/min Prob	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1a	97.00	98.00	107.00	108.00	105.00	103.00	93.00	93.00	95.00	95.00	25440.00
2a	83.00	103.00	97.00	88.00	93.00	97.00	87.00	83.00	83.00	100.00	23385.00
3a	80.00	77.00	87.00	83.00	87.00	87.00	83.00	90.00	92.00	78.00	21765.00
4a	107.00	95.00	97.00	97.00	95.00	95.00	90.00	88.00	92.00	85.00	23595.00
5a	103.00	98.00	98.00	98.00	97.00	100.00	107.00	102.00	98.00	103.00	25560.00
6a	93.00	97.00	98.00	96.00	95.00	97.00	96.00	100.00	97.00	97.00	24735.00
$\bar{x}$	93.83	94.67	97.33	95.00	95.33	96.50	92.67	92.67	92.83	93.00	24080.00
SD	10.74	9.05	6.35	8.67	5.85	5.43	8.36	7.26	5.42	9.57	1452.34
SE	4.36	3.69	2.59	3.54	2.39	2.22	3.41	2.96	2.21	3.91	592.92

Tabelle 26

Arterieller Mitteldruck (= MAP) nach Gabe von L-Oxaprotilin 150 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1b	80.00	87.00	77.00	87.00	88.00	93.00	97.00	78.00	78.00	90.00	21945.00
2b	85.00	85.00	102.00	93.00	92.00	95.00	87.00	90.00	90.00	83.00	23235.00
3b	93.00	93.00	93.00	97.00	102.00	105.00	90.00	95.00	92.00	97.00	24525.00
4b	92.00	95.00	100.00	102.00	103.00	96.00	100.00	88.00	103.00	98.00	25185.00
5b	93.00	90.00	90.00	90.00	93.00	88.00	90.00	93.00	93.00	93.00	23250.00
6b	97.00	92.00	97.00	97.00	95.00	101.00	87.00	92.00	95.00	95.00	24150.00
$\bar{x}$	90.00	90.33	93.17	94.33	95.50	96.67	91.83	89.33	91.83	92.67	23715.00
SD	6.26	3.78	9.06	5.43	5.89	6.02	5.42	6.06	8.13	5.54	1147.67
SE	2.56	1.54	3.70	2.22	2.40	2.46	2.21	2.47	3.32	2.26	468.53

Tabelle 27

Arterieller Mitteldruck (= MAP) nach Gabe von L-Oxaprotitin 225 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC; 0-240 min)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1c	95.00	85.00	75.00	75.00	87.00	90.00	83.00	87.00	88.00	88.00	21465.00
2c	87.00	82.00	92.00	97.00	98.00	98.00	107.00	95.00	103.00	100.00	24930.00
3c	100.00	98.00	102.00	103.00	100.00	96.00	95.00	98.00	93.00	94.00	24900.00
4c	97.00	88.00	93.00	90.00	90.00	85.00	88.00	83.00	83.00	87.00	22290.00
5c	92.00	92.00	93.00	110.00	110.00	105.00	108.00	100.00	103.00	103.00	26340.00
6c	95.00	90.00	90.00	98.00	95.00	93.00	93.00	88.00	90.00	87.00	23370.00
$\bar{x}$	94.33	89.17	90.83	95.50	96.67	94.50	95.67	91.83	93.33	93.17	23882.50
SD	4.46	5.60	8.80	12.05	8.14	6.89	10.07	6.79	8.16	7.03	1833.84
SE	1.82	2.29	3.59	4.92	3.32	2.81	4.11	2.77	3.33	2.87	748.66

Tabelle 28

Arterieller Mitteldruck (= MAP) nach Gabe von L-Oxaprotitin 300 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1d	100.00	107.00	102.00	98.00	100.00	98.00	98.00	98.00	97.00	97.00	25245.00
2d	93.00	95.00	103.00	107.00	105.00	103.00	100.00	100.00	105.00	95.00	25965.00
3d	95.00	95.00	97.00	90.00	90.00	88.00	92.00	95.00	95.00	93.00	23625.00
4d	97.00	88.00	93.00	90.00	90.00	85.00	88.00	83.00	87.00	97.00	22710.00
5d	100.00	93.00	100.00	102.00	102.00	100.00	98.00	95.00	93.00	100.00	25095.00
6d	93.00	93.00	88.00	92.00	92.00	95.00	95.00	93.00	87.00	92.00	23415.00
$\bar{x}$	96.33	95.17	97.17	96.50	96.50	94.83	95.17	94.00	94.00	95.67	24342.50
SD	3.20	6.34	5.78	7.04	6.63	7.03	4.49	5.93	6.78	2.94	1269.12
SE	1.31	2.59	2.36	2.87	2.70	2.87	1.83	2.42	2.77	1.20	518.12

Tabelle 29

GH-Sekretion (ng/ml) nach Gabe von D-Oxaprotilin (Placebo) p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1f	0.30	0.30	0.30	0.40	4.50	11.90	4.90	3.00	1.00	0.40	741.00
2f	0.20	0.40	0.20	0.30	0.10	0.20	0.20	0.30	0.60	1.30	77.00
3f	0.30	0.10	0.30	0.20	0.10	0.10	1.20	2.10	0.90	0.30	152.00
4f	0.40	6.40	5.30	3.40	2.30	3.90	2.50	2.80	2.00	0.70	777.00
5f	1.60	2.00	1.00	0.30	0.10	0.10	0.20	0.10	0.40	1.40	112.00
of	0.20	0.40	2.40	6.40	4.40	1.90	0.80	0.60	5.10	7.00	760.00
$\bar{x}$	0.53	1.93	1.58	1.83	1.92	3.02	1.63	1.48	1.67	1.83	436.50
SD	0.63	3.24	2.00	2.56	2.14	4.60	1.81	1.30	1.77	2.56	354.62
SE	0.26	1.32	0.82	1.04	0.87	1.88	0.74	0.53	0.72	1.05	144.77

Tabelle 30

GH-Sekretion (ng/ml) nach Gabe von D-Oxaprotin 12,5 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1a	0.50	0.30	0.40	0.40	1.80	2.00	1.20	0.60	0.40	0.50	220.00
2a	0.20	0.40	2.50	1.70	1.00	0.30	0.40	2.40	0.60	3.70	309.00
3a	0.20	0.30	0.20	0.20	0.20	0.40	2.90	3.10	1.20	0.10	258.00
4a	1.20	0.20	5.00	2.90	5.20	1.60	0.70	0.50	0.50	1.30	631.00
5a	0.40	0.50	0.30	0.50	1.60	2.20	0.60	0.20	0.10	0.10	168.00
6a	0.20	0.80	1.30	5.20	3.30	3.70	7.00	6.00	3.70	2.40	942.00
$\bar{x}$	0.45	1.42	1.62	1.82	2.18	1.70	2.13	2.13	1.06	1.35	421.33
SD	0.39	2.35	1.87	1.95	1.80	1.26	2.55	2.22	1.33	1.45	303.01
SE	0.16	0.96	0.76	0.80	0.73	0.52	1.04	0.91	0.54	0.59	123.70

Tabelle 31

GI-Sekretion (ng/ml) nach Gabe von D-Oxaprotilin 25 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1b	0.40	0.40	0.30	0.20	0.30	2.60	4.20	1.40	0.70	0.40	312.00
2b	0.20	0.20	0.30	0.30	0.20	0.60	5.10	2.10	0.70	0.40	318.00
3b	0.30	0.20	0.30	1.40	3.90	0.90	0.50	0.10	0.50	0.80	266.00
4b	0.40	3.30	6.20	4.30	4.60	3.50	6.70	3.30	2.90	2.60	1097.00
5b	0.20	0.40	0.30	0.20	0.50	1.20	0.80	1.40	4.10	3.30	321.00
6b	0.20	0.50	4.00	9.50	7.80	5.20	3.70	3.00	0.70	2.60	1095.00
$\bar{x}$	0.28	0.83	1.90	2.65	2.88	2.33	3.50	1.88	1.60	1.72	556.17
SD	0.10	1.21	2.57	3.71	3.09	1.79	2.43	1.18	1.52	1.32	394.36
SE	0.04	0.50	1.05	1.51	1.26	0.73	0.99	0.48	0.62	0.54	161.00

Tabelle 32

GH-Sekretion (ng/ml) nach Gabe von D-Oxaprotitin 50 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1c	0.30	0.90	7.70	4.60	1.70	1.20	1.80	0.80	0.50	0.40	613.00
2c	0.20	0.30	0.10	0.20	0.20	0.20	0.80	16.10	11.50	4.20	879.00
3c	0.10	0.30	0.30	0.20	0.10	3.80	8.20	5.20	2.30	0.80	631.00
4c	0.40	0.70	0.60	9.60	8.70	6.50	8.00	6.20	1.90	2.80	1249.00
5c	0.20	0.40	0.10	0.10	0.40	1.20	3.30	4.70	1.50	0.40	340.00
6c	0.10	0.30	0.50	3.80	19.70	21.60	17.40	13.10	6.70	2.90	2574.00
$\bar{x}$	0.22	0.48	1.55	3.08	5.13	5.75	6.58	7.68	4.07	1.92	1047.67
SD	0.12	0.26	3.02	3.76	7.86	8.10	6.14	5.74	4.23	1.60	807.71
SE	0.05	0.10	1.23	1.54	3.21	3.31	2.51	2.34	1.73	0.65	329.75

Tabelle 33

Chi-Sekretion (ng/ml) nach Gabe von D-Oxaprotilin 75 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-∞	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1d	0.40	0.40	2.00	9.30	9.50	7.80	3.80	1.80	0.90	0.70	1037.00
2d	0.20	0.30	0.20	0.10	0.20	3.30	9.80	9.10	4.70	2.10	870.00
3d	0.10	0.10	0.10	0.60	3.40	7.20	1.70	0.50	1.50	5.10	488.00
4d	0.10	0.30	0.30	5.20	13.70	11.10	8.30	6.60	7.40	8.20	1731.00
5d	0.10	0.20	0.10	0.40	0.20	5.00	7.80	1.80	0.80	2.60	528.00
6d	0.30	0.40	0.40	1.10	3.80	15.70	13.60	9.60	8.00	9.70	1661.00
$\bar{x}$	0.26	0.28	0.52	2.78	5.13	8.35	7.50	4.90	3.88	4.73	1052.17
SD	0.13	0.12	0.74	3.71	5.40	4.47	4.26	4.03	3.29	3.59	540.41
SE	0.05	0.05	0.30	1.51	2.21	1.83	1.74	1.65	1.34	1.47	220.62

Tabelle 34

Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach Gabe von D-Oxaprotinlin (Placebo) p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1f	20.20	13.00	11.50	9.00	6.50	5.30	4.80	4.30	3.90	6.70	1637.00
2f	19.10	12.00	10.10	7.40	8.90	12.00	11.00	10.50	12.30	10.50	2515.00
3f	4.80	2.00	2.40	8.70	10.60	12.40	11.80	6.90	7.30	16.90	2039.00
4f	18.60	10.00	6.80	6.00	8.60	6.90	5.80	3.70	6.90	6.40	1626.00
5f	13.50	8.30	6.80	5.40	5.20	5.80	5.80	6.40	7.10	8.40	1515.00
6f	18.40	11.40	9.60	7.50	9.50	8.40	6.60	5.50	6.50	7.10	1501.00
$\bar{x}$	15.43	9.65	7.87	7.33	8.22	8.47	7.63	6.22	7.33	9.33	1872.17
SD	5.71	3.80	3.27	1.43	2.00	3.08	2.98	2.42	2.73	4.00	370.23
SE	2.33	1.55	1.33	0.58	0.82	1.26	1.22	0.99	1.12	1.63	151.15

Tabelle 35

Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach Gabe von D-Oxaprotinin 12,5 mg p.o. ($\bar{x} \pm \text{SE}$; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-80	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1a	16.10	9.10	11.90	14.20	8.50	7.60	8.90	11.10	13.00	10.00	2541.00
2a	21.70	18.50	12.80	12.00	15.50	11.70	10.30	9.20	8.00	9.90	2806.00
3a	13.80	9.10	7.70	7.10	7.10	9.70	9.80	7.40	6.20	2.90	1836.00
4a	13.00	7.20	6.30	4.60	3.30	7.20	7.00	7.80	7.80	8.00	1520.00
5a	11.90	8.30	6.80	5.20	5.10	5.00	6.10	6.20	7.70	7.90	1518.00
6a	21.00	11.90	7.00	8.60	9.40	5.60	5.90	7.90	7.90	7.60	1845.00
$\bar{x}$	16.25	10.88	8.75	8.62	8.15	7.80	8.00	8.27	8.43	7.72	2011.00
SD	4.19	4.13	2.84	3.81	4.23	2.53	1.92	1.69	2.33	2.58	539.49
SE	1.71	1.69	1.16	1.56	1.73	1.03	0.78	0.69	0.95	1.05	220.25

Tabelle 36

Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach Gabe von D-Oxaprotin 25 mg p.o. ($\bar{x} \pm \text{SE}$; AUC: 0-240 min) ($n = 6$)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1b	11.40	9.50	5.90	7.60	8.50	8.60	11.10	15.90	16.10	8.60	2487.00
2b	16.70	9.20	7.90	6.80	7.90	10.30	9.20	10.20	10.00	9.00	2126.00
3b	12.20	10.60	9.80	6.80	6.50	6.70	8.20	7.30	6.80	5.90	1833.00
4b	19.60	11.70	9.90	10.30	10.60	10.20	9.50	10.30	10.00	10.70	2440.00
5b	17.20	9.30	7.30	6.40	7.80	9.90	11.40	12.70	8.80	7.90	2164.00
6b	20.10	14.60	10.70	10.00	8.50	9.60	11.20	11.80	9.60	9.10	2465.00
$\bar{x}$	16.20	10.82	8.58	7.98	8.30	9.22	10.10	11.37	10.22	8.53	2252.83
SD	3.66	2.09	1.84	1.73	1.34	1.38	1.32	2.88	3.12	1.59	258.69
SE	1.50	0.85	0.75	0.70	0.55	0.56	0.54	0.18	1.27	0.65	105.61

Tabelle 37

Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach Gabe von D-Oxaprotilin 50 mg p.o. ($\bar{x} \pm \text{SE}$; AUC: 0-240 min) ($n = 6$)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1c	22.00	11.10	9.20	7.60	7.20	8.60	8.80	12.00	12.40	14.00	2323.00
2c	15.20	8.80	7.10	10.30	11.30	11.30	12.70	10.90	7.40	9.40	2370.00
3c	13.00	8.80	9.00	8.60	8.90	11.10	11.00	11.00	8.70	6.30	2269.00
4c	15.90	9.30	7.20	7.10	8.90	9.40	9.90	10.90	10.50	10.20	2203.00
5c	12.50	8.30	6.70	5.30	5.30	6.90	8.80	11.50	14.10	11.90	2072.00
6c	25.80	17.30	10.40	8.50	8.30	6.30	6.70	11.90	15.40	16.00	2499.00
$\bar{x}$	17.50	10.60	8.27	7.93	8.32	8.93	9.65	11.35	11.42	11.30	2289.33
SD	5.44	3.42	1.48	1.67	2.00	2.08	2.07	0.52	3.11	3.45	146.08
SE	2.22	1.40	0.60	0.68	0.82	0.85	0.84	0.21	1.27	1.41	59.64

Tabelle 3s

Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach Gabe von D-Oxaprotin 75 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1d	22.60	15.10	13.20	9.30	8.90	11.00	13.80	14.30	10.90	11.20	2027.00
2d	25.40	13.30	9.40	9.50	14.50	20.10	21.60	18.00	13.20	11.90	3552.00
3d	14.10	11.40	10.20	11.12	11.30	10.30	12.50	13.20	10.10	7.60	2646.00
4d	14.70	10.20	9.60	9.80	11.70	12.70	13.90	14.80	13.00	10.30	2879.00
5d	14.80	8.90	6.00	4.70	5.10	6.50	9.60	14.70	12.90	9.50	2046.00
6d	17.80	11.70	10.10	7.40	6.20	9.10	12.70	10.80	17.40	15.10	2670.00
$\bar{x}$	18.23	11.77	9.75	8.63	9.62	11.62	14.02	14.30	12.92	10.93	2770.00
SD	4.73	2.20	2.30	2.26	3.57	4.64	4.03	2.35	2.54	2.53	485.02
SE	1.93	0.90	0.94	0.92	1.46	1.90	1.64	0.96	1.04	1.03	198.01

Tabelle 39

PHL-Sekretion ($\mu\text{l}/\text{ml}$) nach Gabe von D-Oxaprotillin (Placebo) p.o. ($\bar{x} \pm \text{SE}$; AUC: 0-240 min) ($n = 6$)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1f	321.00	173.00	133.00	111.00	109.00	99.00	103.00	88.00	66.00	53.00	24660.00
2f	261.00	184.00	140.00	161.00	183.00	189.00	164.00	182.00	177.00	178.00	40820.00
3f	331.00	372.00	297.00	393.00	446.00	445.00	397.00	338.00	381.00	401.00	92090.00
4f	150.00	112.00	98.00	126.00	96.00	86.00	93.00	122.00	127.00	159.00	25950.00
5f	294.00	197.00	177.00	142.00	126.00	167.00	208.00	201.00	199.00	256.00	43130.00
6f	350.00	208.00	210.00	191.00	223.00	303.00	221.00	206.00	229.00	282.00	54220.00
$\bar{x}$	264.50	207.67	175.83	187.33	197.17	214.83	197.67	189.50	196.50	221.50	46811.67
SD	72.83	67.22	70.75	104.55	131.04	136.91	110.85	86.45	107.09	119.38	24320.84
SE	29.73	36.61	28.86	42.66	53.50	55.89	45.25	35.29	43.72	48.74	10133.07

Tabelle 40

PRL-Sekretion ($\mu\text{U/ml}$) nach Gabe von D-Oxaprotilin 12,5 mg p.o. ($\bar{x} \pm \text{SE}$; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1a	177.00	92.00	145.00	97.00	72.00	48.00	60.00	54.00	33.00	52.00	17820.00
2a	155.00	121.00	137.00	116.00	125.00	114.00	102.00	91.00	103.00	129.00	27600.00
3a	310.00	288.00	372.00	324.00	307.00	243.00	234.00	290.00	237.00	451.00	70530.00
4a	100.00	90.00	92.00	86.00	98.00	64.00	84.00	53.00	59.00	39.00	18670.00
5a	98.00	95.00	76.00	42.00	70.00	60.00	137.00	143.00	180.00	186.00	26230.00
6a	323.00	235.00	156.00	191.00	186.00	129.00	169.00	162.00	166.00	157.00	40720.00
$\bar{x}$	193.83	153.50	163.00	142.67	143.33	109.67	131.00	132.17	129.67	169.00	33595.00
SD	99.96	86.05	107.09	101.35	91.26	72.84	63.53	89.43	78.00	149.76	19883.41
SE	40.61	35.13	43.72	41.38	37.26	29.74	25.94	36.51	31.85	61.14	8117.37

Tabelle 41

PKU-Sekretion ($\mu\text{U/ml}$) nach Gabe von D-Oxaprotitin 25 mg p.o. ($\bar{x} \pm \text{SE}$; AUC; 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1b	179.00	112.00	127.00	86.00	59.00	76.00	105.00	90.00	87.00	67.00	21950.00
2b	350.00	157.00	156.00	150.00	104.00	119.00	158.00	121.00	166.00	120.00	33930.00
3b	260.00	309.00	310.00	314.00	274.00	331.00	481.00	483.00	387.00	378.00	87510.00
4b	167.00	111.00	82.00	104.00	94.00	106.00	94.00	79.00	99.00	74.00	22390.00
5b	485.00	157.00	153.00	163.00	182.00	144.00	277.00	212.00	161.00	142.00	44290.00
6b	288.00	259.00	211.00	219.00	192.00	183.00	229.00	216.00	237.00	149.00	51200.00
$\bar{x}$	288.17	184.17	173.12	172.67	150.83	159.83	224.00	200.17	189.50	155.00	43545.00
SD	118.29	81.51	79.12	83.61	79.62	91.30	144.43	180.65	110.75	114.42	24486.37
SE	48.29	33.28	32.39	34.13	32.50	37.27	58.96	61.50	45.21	46.71	9987.34

Tabelle 42

PRU-Sekretion ($\mu\text{U/ml}$) nach Gabe von D-Oxaprotinin 50 mg p.o. ($\bar{x} \pm \text{SE}$; AUC: 0-240 min) ($n = 6$)

t/min	-∞	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1c	120.00	46.00	120.00	43.00	47.00	26.00	45.00	45.00	27.00	27.00	12570.00
2c	260.00	156.00	114.00	129.00	77.00	78.00	101.00	64.00	78.00	188.00	24080.00
3c	300.00	322.00	308.00	382.00	364.00	372.00	357.00	373.00	326.00	358.00	65940.00
4c	124.00	121.00	79.00	91.00	70.00	73.00	85.00	55.00	34.00	59.00	10900.00
5c	507.00	506.00	247.00	236.00	220.00	220.00	304.00	351.00	366.00	300.00	67680.00
6c	562.00	169.00	180.00	144.00	165.00	166.00	134.00	184.00	205.00	193.00	41220.00
$\bar{x}$	276.00	187.00	186.00	170.83	157.17	156.17	171.00	182.00	172.67	187.50	41386.33
SD	145.22	107.51	107.55	121.67	120.79	127.10	127.93	148.02	149.23	129.64	29684.62
SE	59.29	43.89	43.91	49.67	49.31	51.89	52.23	60.43	60.92	52.92	12118.70

Tabelle 44

Blutzucker (mg%) nach Gabe von D-Oxaprotilin (Placebo) p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1f	107.00	107.00	89.00	71.00	74.00	65.00	72.00	66.00	73.00	72.00	20145.00
2f	80.00	77.00	77.00	74.00	73.00	73.00	76.00	79.00	75.00	75.00	18090.00
3f	83.00	81.00	73.00	81.00	80.00	84.00	80.00	70.00	80.00	75.00	18780.00
4f	63.00	72.00	66.00	71.00	73.00	78.00	60.00	78.00	80.00	84.00	17520.00
5f	78.00	72.00	58.00	96.00	86.00	73.00	80.00	89.00	86.00	73.00	19215.00
6f	76.00	80.00	80.00	66.00	80.00	60.00	58.00	71.00	62.00	82.00	16740.00
$\bar{x}$	81.00	82.00	74.00	77.00	78.00	72.00	71.00	76.00	76.00	77.00	18415.00
SD	14.40	13.10	10.90	10.80	5.20	8.70	9.80	8.30	8.20	5.00	1222.98
SE	5.90	5.30	4.40	4.40	2.10	3.50	4.00	3.40	3.40	2.00	499.28

Table 4.
 Blood sugar (mg%) each 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45, 48, 51, 54, 57, 60, 63, 66, 69, 72, 75, 78, 81, 84, 87, 90, 93, 96, 99, 102, 105, 108, 111, 114, 117, 120, 123, 126, 129, 132, 135, 138, 141, 144, 147, 150, 153, 156, 159, 162, 165, 168, 171, 174, 177, 180, 183, 186, 189, 192, 195, 198, 201, 204, 207, 210, 213, 216, 219, 222, 225, 228, 231, 234, 237, 240, 243, 246, 249, 252, 255, 258, 261, 264, 267, 270, 273, 276, 279, 282, 285, 288, 291, 294, 297, 300, 303, 306, 309, 312, 315, 318, 321, 324, 327, 330, 333, 336, 339, 342, 345, 348, 351, 354, 357, 360, 363, 366, 369, 372, 375, 378, 381, 384, 387, 390, 393, 396, 399, 402, 405, 408, 411, 414, 417, 420, 423, 426, 429, 432, 435, 438, 441, 444, 447, 450, 453, 456, 459, 462, 465, 468, 471, 474, 477, 480, 483, 486, 489, 492, 495, 498, 501, 504, 507, 510, 513, 516, 519, 522, 525, 528, 531, 534, 537, 540, 543, 546, 549, 552, 555, 558, 561, 564, 567, 570, 573, 576, 579, 582, 585, 588, 591, 594, 597, 600, 603, 606, 609, 612, 615, 618, 621, 624, 627, 630, 633, 636, 639, 642, 645, 648, 651, 654, 657, 660, 663, 666, 669, 672, 675, 678, 681, 684, 687, 690, 693, 696, 699, 702, 705, 708, 711, 714, 717, 720, 723, 726, 729, 732, 735, 738, 741, 744, 747, 750, 753, 756, 759, 762, 765, 768, 771, 774, 777, 780, 783, 786, 789, 792, 795, 798, 801, 804, 807, 810, 813, 816, 819, 822, 825, 828, 831, 834, 837, 840, 843, 846, 849, 852, 855, 858, 861, 864, 867, 870, 873, 876, 879, 882, 885, 888, 891, 894, 897, 900, 903, 906, 909, 912, 915, 918, 921, 924, 927, 930, 933, 936, 939, 942, 945, 948, 951, 954, 957, 960, 963, 966, 969, 972, 975, 978, 981, 984, 987, 990, 993, 996, 999, 1002, 1005, 1008, 1011, 1014, 1017, 1020, 1023, 1026, 1029, 1032, 1035, 1038, 1041, 1044, 1047, 1050, 1053, 1056, 1059, 1062, 1065, 1068, 1071, 1074, 1077, 1080, 1083, 1086, 1089, 1092, 1095, 1098, 1101, 1104, 1107, 1110, 1113, 1116, 1119, 1122, 1125, 1128, 1131, 1134, 1137, 1140, 1143, 1146, 1149, 1152, 1155, 1158, 1161, 1164, 1167, 1170, 1173, 1176, 1179, 1182, 1185, 1188, 1191, 1194, 1197, 1200, 1203, 1206, 1209, 1212, 1215, 1218, 1221, 1224, 1227, 1230, 1233, 1236, 1239, 1242, 1245, 1248, 1251, 1254, 1257, 1260, 1263, 1266, 1269, 1272, 1275, 1278, 1281, 1284, 1287, 1290, 1293, 1296, 1299, 1302, 1305, 1308, 1311, 1314, 1317, 1320, 1323, 1326, 1329, 1332, 1335, 1338, 1341, 1344, 1347, 1350, 1353, 1356, 1359, 1362, 1365, 1368, 1371, 1374, 1377, 1380, 1383, 1386, 1389, 1392, 1395, 1398, 1401, 1404, 1407, 1410, 1413, 1416, 1419, 1422, 1425, 1428, 1431, 1434, 1437, 1440, 1443, 1446, 1449, 1452, 1455, 1458, 1461, 1464, 1467, 1470, 1473, 1476, 1479, 1482, 1485, 1488, 1491, 1494, 1497, 1500, 1503, 1506, 1509, 1512, 1515, 1518, 1521, 1524, 1527, 1530, 1533, 1536, 1539, 1542, 1545, 1548, 1551, 1554, 1557, 1560, 1563, 1566, 1569, 1572, 1575, 1578, 1581, 1584, 1587, 1590, 1593, 1596, 1599, 1602, 1605, 1608, 1611, 1614, 1617, 1620, 1623, 1626, 1629, 1632, 1635, 1638, 1641, 1644, 1647, 1650, 1653, 1656, 1659, 1662, 1665, 1668, 1671, 1674, 1677, 1680, 1683, 1686, 1689, 1692, 1695, 1698, 1701, 1704, 1707, 1710, 1713, 1716, 1719, 1722, 1725, 1728, 1731, 1734, 1737, 1740, 1743, 1746, 1749, 1752, 1755, 1758, 1761, 1764, 1767, 1770, 1773, 1776, 1779, 1782, 1785, 1788, 1791, 1794, 1797, 1800, 1803, 1806, 1809, 1812, 1815, 1818, 1821, 1824, 1827, 1830, 1833, 1836, 1839, 1842, 1845, 1848, 1851, 1854, 1857, 1860, 1863, 1866, 1869, 1872, 1875, 1878, 1881, 1884, 1887, 1890, 1893, 1896, 1899, 1902, 1905, 1908, 1911, 1914, 1917, 1920, 1923, 1926, 1929, 1932, 1935, 1938, 1941, 1944, 1947, 1950, 1953, 1956, 1959, 1962, 1965, 1968, 1971, 1974, 1977, 1980, 1983, 1986, 1989, 1992, 1995, 1998, 2001, 2004, 2007, 2010, 2013, 2016, 2019, 2022, 2025, 2028, 2031, 2034, 2037, 2040, 2043, 2046, 2049, 2052, 2055, 2058, 2061, 2064, 2067, 2070, 2073, 2076, 2079, 2082, 2085, 2088, 2091, 2094, 2097, 2100, 2103, 2106, 2109, 2112, 2115, 2118, 2121, 2124, 2127, 2130, 2133, 2136, 2139, 2142, 2145, 2148, 2151, 2154, 2157, 2160, 2163, 2166, 2169, 2172, 2175, 2178, 2181, 2184, 2187, 2190, 2193, 2196, 2199, 2202, 2205, 2208, 2211, 2214, 2217, 2220, 2223, 2226, 2229, 2232, 2235, 2238, 2241, 2244, 2247, 2250, 2253, 2256, 2259, 2262, 2265, 2268, 2271, 2274, 2277, 2280, 2283, 2286, 2289, 2292, 2295, 2298, 2301, 2304, 2307, 2310, 2313, 2316, 2319, 2322, 2325, 2328, 2331, 2334, 2337, 2340, 2343, 2346, 2349, 2352, 2355, 2358, 2361, 2364, 2367, 2370, 2373, 2376, 2379, 2382, 2385, 2388, 2391, 2394, 2397, 2400, 2403, 2406, 2409, 2412, 2415, 2418, 2421, 2424, 2427, 2430, 2433, 2436, 2439, 2442, 2445, 2448, 2451, 2454, 2457, 2460, 2463, 2466, 2469, 2472, 2475, 2478, 2481, 2484, 2487, 2490, 2493, 2496, 2499, 2502, 2505, 2508, 2511, 2514, 2517, 2520, 2523, 2526, 2529, 2532, 2535, 2538, 2541, 2544, 2547, 2550, 2553, 2556, 2559, 2562, 2565, 2568, 2571, 2574, 2577, 2580, 2583, 2586, 2589, 2592, 2595, 2598, 2601, 2604, 2607, 2610, 2613, 2616, 2619, 2622, 2625, 2628, 2631, 2634, 2637, 2640, 2643, 2646, 2649, 2652, 2655, 2658, 2661, 2664, 2667, 2670, 2673, 2676, 2679, 2682, 2685, 2688, 2691, 2694, 2697, 2700, 2703, 2706, 2709, 2712, 2715, 2718, 2721, 2724, 2727, 2730, 2733, 2736, 2739, 2742, 2745, 2748, 2751, 2754, 2757, 2760, 2763, 2766, 2769, 2772, 2775, 2778, 2781, 2784, 2787, 2790, 2793, 2796, 2799, 2802, 2805, 2808, 2811, 2814, 2817, 2820, 2823, 2826, 2829, 2832, 2835, 2838, 2841, 2844, 2847, 2850, 2853, 2856, 2859, 2862, 2865, 2868, 2871, 2874, 2877, 2880, 2883, 2886, 2889, 2892, 2895, 2898, 2901, 2904, 2907, 2910, 2913, 2916, 2919, 2922, 2925, 2928, 2931, 2934, 2937, 2940, 2943, 2946, 2949, 2952, 2955, 2958, 2961, 2964, 2967, 2970, 2973, 2976, 2979, 2982, 2985, 2988, 2991, 2994, 2997, 3000, 3003, 3006, 3009, 3012, 3015, 3018, 3021, 3024, 3027, 3030, 3033, 3036, 3039, 3042, 3045, 3048, 3051, 3054, 3057, 3060, 3063, 3066, 3069, 3072, 3075, 3078, 3081, 3084, 3087, 3090, 3093, 3096, 3099, 3102, 3105, 3108, 3111, 3114, 3117, 3120, 3123, 3126, 3129, 3132, 3135, 3138, 3141, 3144, 3147, 3150, 3153, 3156, 3159, 3162, 3165, 3168, 3171, 3174, 3177, 3180, 3183, 3186, 3189, 3192, 3195, 3198, 3201, 3204, 3207, 3210, 3213, 3216, 3219, 3222, 3225, 3228, 3231, 3234, 3237, 3240, 3243, 3246, 3249, 3252, 3255, 3258, 3261, 3264, 3267, 3270, 3273, 3276, 3279, 3282, 3285, 3288, 3291, 3294, 3297, 3300, 3303, 3306, 3309, 3312, 3315, 3318, 3321, 3324, 3327, 3330, 3333, 3336, 3339, 3342, 3345, 3348, 3351, 3354, 3357, 3360, 3363, 3366, 3369, 3372, 3375, 3378, 3381, 3384, 3387, 3390, 3393, 3396, 3399, 3402, 3405, 3408, 3411, 3414, 3417, 3420, 3423, 3426, 3429, 3432, 3435, 3438, 3441, 3444, 3447, 3450, 3453, 3456, 3459, 3462, 3465, 3468, 3471, 3474, 3477, 3480, 3483, 3486, 3489, 3492, 3495, 3498, 3501, 3504, 3507, 3510, 3513, 3516, 3519, 3522, 3525, 3528, 3531, 3534, 3537, 3540, 3543, 3546, 3549, 3552, 3555, 3558, 3561, 3564, 3567, 3570, 3573, 3576, 3579, 3582, 3585, 3588, 3591, 3594, 3597, 3600, 3603, 3606, 3609, 3612, 3615, 3618, 3621, 3624, 3627, 3630, 3633, 3636, 3639, 3642, 3645, 3648, 3651, 3654, 3657, 3660, 3663, 3666, 3669, 3672, 3675, 3678, 3681, 3684, 3687, 3690, 3693, 3696, 3699, 3702, 3705, 3708, 3711, 3714, 3717, 3720, 3723, 3726, 3729, 3732, 3735, 3738, 3741, 3744, 3747, 3750, 3753, 3756, 3759, 3762, 3765, 3768, 3771, 3774, 3777, 3780, 3783, 3786, 3789, 3792, 3795, 3798, 3801, 3804, 3807, 3810, 3813, 3816, 3819, 3822, 3825, 3828, 3831, 3834, 3837, 3840, 3843, 3846, 3849, 3852, 3855, 3858, 3861, 3864, 3867, 3870, 3873, 3876, 3879, 3882, 3885, 3888, 3891, 3894, 3897, 3900, 3903, 3906, 3909, 3912, 3915, 3918, 3921, 3924, 3927, 3930, 3933, 3936, 3939, 3942, 3945, 3948, 3951, 3954, 3957, 3960, 3963, 3966, 3969, 3972, 3975, 3978, 3981, 3984, 3987, 3990, 3993, 3996, 3999, 4002, 4005, 4008, 4011, 4014, 4017, 4020, 4023, 4026, 4029, 4032, 4035, 4038, 4041, 4044, 4047, 4050, 4053, 4056, 4059, 4062, 4065, 4068, 4071, 4074, 4077, 4080, 4083, 4086, 4089, 4092, 4095, 4098, 4101, 4104, 4107, 4110, 4113, 4116, 4119, 4122, 4125, 4128, 4131, 4134, 4137, 4140, 4143, 4146, 4149, 4152, 4155, 4158, 4161, 4164, 4167, 4170, 4173, 4176, 4179, 4182, 4185, 4188, 4191, 4194, 4197, 4200, 4203, 4206, 4209, 4212, 4215, 4218, 4221, 4224, 4227, 4230, 4233, 4236, 4239, 4242, 4245, 4248, 4251, 4254, 4257, 4260, 4263, 4266, 4269, 4272, 4275, 4278, 4281, 4284, 4287, 4290, 4293, 4296, 4299, 4302, 4305, 4308, 4311, 4314, 4317, 4320, 4323, 4326, 4329, 4332, 4335, 4338, 4341, 4344, 4347, 4350, 4353, 4356, 4359, 4362, 4365, 4368, 4371, 4374, 4377, 4380, 4383, 4386, 4389, 4392, 4395, 4398, 4401, 4404, 4407, 4410, 4413, 4416, 4419, 4422, 4425, 4428, 4431, 4434, 4437, 4440, 4443, 4446, 4449, 4452, 4455, 4458, 4461, 4464, 4467, 4470, 4473, 4476, 4479, 4482, 4485, 4488, 4491, 4494, 4497, 4500, 4503, 4506, 4509, 4512, 4515, 4518, 4521, 4524, 4527, 4530, 4533, 4536, 4539, 4542, 4545, 4548, 4551, 4554, 4557, 4560, 4563, 4566, 4569, 4572, 4575, 4578, 4581, 4584, 4587, 4590, 4593, 4596, 4599, 4602, 4605, 4608, 4611, 4614, 4617, 4620, 4623, 4626, 4629, 4632, 4635, 4638, 4641, 4644, 4647, 4650, 4653, 4656, 4659, 4662, 4665, 4668, 4671, 4674, 4677, 4680, 4683, 4686, 4689, 4692, 4695, 4698, 4701, 4704, 4707, 4710, 4713, 4716, 4719, 4722, 4725, 4728, 4731, 4734, 4737, 4740, 4743, 4746, 4749, 4752, 4755, 4758, 4761, 4764, 4767, 4770, 4773, 4776, 4779, 4782, 4785, 4788, 4791, 4794, 4797, 4800, 4803, 4806, 4809, 4812, 4815, 4818, 4821, 4824, 4827, 4830, 4833, 4836, 4839, 4842, 4845, 4848, 4851, 4854, 4857, 4860, 4863, 4866, 4869, 4872, 4875, 4878, 4881, 4884, 4887, 4890, 4893, 4896, 4899, 4902, 4905, 4908, 4911, 4914, 4917, 4920, 4923, 4926, 4929, 4932, 4935, 4938, 4941, 4944, 4947, 4950, 4953, 4956, 4959, 4962, 4965, 4968, 4971, 4974, 4977, 4980, 4983, 4986, 4989, 4992, 4995, 4998, 5001, 5004, 5007, 5010, 5013, 5016, 5019, 5022, 5025, 5028, 5031, 5034, 5037, 5040, 5043, 5046, 5049, 5052, 5055, 5058, 5061, 5064, 5067, 5070, 5073, 5076, 5079, 5082, 5085, 5088, 5091, 5094, 5097, 5100, 5103, 5106, 5109, 5112, 5115, 5118, 5121, 5124, 5127, 5130, 5133, 5136, 5139, 5142, 5145, 5148, 5151, 5154, 5157, 5160, 5163, 5166, 5169, 5172, 5175, 5178, 5181, 5184, 5187, 5190, 5193, 5196, 5199, 5202, 5205, 5208, 5211, 5214, 5217, 5220, 5223, 5226, 5229, 5232, 5235, 5238, 5241, 5244, 5247, 5250, 5253, 5256, 5259, 5262, 5265, 5268, 5271, 5274, 5277, 5280, 5283, 5286, 5289, 5292, 5295, 5298, 5301, 5304, 5307, 5310, 5313, 5316, 5319, 5322, 5325, 5328, 5331, 5334, 5337, 5340, 5343, 5346, 5349, 5352, 5355, 5358, 5361, 5364, 5367, 5370, 5373, 5376, 5379, 5382, 5385, 5388, 5391, 5394, 5397, 5400, 5403, 5406, 5409, 5412, 5415, 5418, 5421, 5424, 5427, 5430, 5433, 5436, 5439, 5442, 5445, 5448, 5451, 5454, 5457, 5460, 5463, 5466, 5469, 5472, 5475, 5478, 5481, 5484, 5487, 5490, 5493, 5496, 5499, 5502, 5505, 5508, 5511, 5514, 5517, 5520, 5523, 5526, 5529, 5532, 5535, 5538, 5541, 5544, 5547, 5550, 5553, 5556, 5559, 5562, 5565, 5568, 5571, 5574, 5577, 5580, 5583, 5586, 5589, 5592, 5595, 5598, 5601, 5604, 5607, 5610, 5613, 5616, 5619, 5622, 5625, 5628, 5631, 5634, 5637, 5640, 5643, 5646, 5649, 5652, 5655, 5658, 5661, 5664, 5667, 5670, 5673, 5676, 5679, 5682, 5685, 5688, 5691, 5694, 5697, 5700, 5703, 5706, 5709, 5712, 5715, 5718, 5721, 5724, 5727, 5730, 5733, 5736, 5739, 5742, 5745, 5748, 5751, 5754, 5757, 5760, 5763, 5766, 5769, 5772, 5775, 5778, 5781, 5784, 5787, 5790, 5793, 5796, 5799, 5802, 5805, 5808, 5811, 5814, 5817, 5820, 5823, 5826, 5829, 5832, 5835, 5838, 5841, 5844, 5847, 5850, 5853, 5856, 5859, 5862, 5865, 5868, 5871, 5874, 5877, 5880, 5883, 5886, 5889, 5892, 5895, 5898, 5901, 5904, 5907, 5910, 5913, 5916, 5919, 5922, 5925, 5928, 5931, 5934, 5937, 5940, 5943, 5946, 5949, 5952, 5955, 5958, 5961, 5964, 5967, 5970, 5973, 5976, 5979, 5982, 5985, 5988, 5991, 5994, 5997, 6000, 6003, 6006, 6009, 6012, 6015, 6018, 6021, 6024, 6027, 6030, 6033, 6036, 6039, 6042, 6045, 6048, 6051, 6054, 6057, 6060, 6063, 6066, 6069, 6072, 6075, 6078, 6081, 6084, 6087, 6090, 6093, 6096, 6099, 6102, 6105, 6108, 6111, 6114, 6117, 6120, 6123, 6126, 6129, 6132, 6135, 6138, 6141, 6144, 6147, 6150, 6153, 6156, 6159, 6162, 6165, 6168, 6171, 6174, 6177, 6180, 6183, 6186, 6189, 6192, 6195, 6198, 6201, 6204, 6207, 6210, 6213, 6216, 6219, 6222, 6225, 6228, 6231, 6234, 6237, 6240, 6243, 6246, 6249, 6252, 6255, 6258, 6261, 6264, 6267, 6270, 6273, 6276, 6279, 6282, 6285, 6288, 6291, 6294, 6297, 6300, 6303, 6306, 6309, 6312, 6315, 6318, 6321, 6324, 6327, 6330, 6333, 6336, 6339, 6342, 6345, 6348, 6351, 6354, 6357, 6360

Tabelle 46

Blutzucker (mg%) nach Gabe von D-Oxaprotillin 25 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1b	81.00	83.00	78.00	67.00	71.00	82.00	75.00	84.00	73.00	68.00	18165.00
2b	92.00	80.00	80.00	68.00	74.00	74.00	66.00	80.00	76.00	50.00	17490.00
3b	80.00	78.00	79.00	79.00	82.00	82.00	82.00	79.00	87.00	83.00	19515.00
4b	84.00	56.00	65.00	82.00	73.00	69.00	74.00	72.00	71.00	77.00	17175.00
5b	84.00	55.00	75.00	89.00	83.00	83.00	87.00	84.00	84.00	77.00	19530.00
6b	80.00	78.00	77.00	76.00	77.00	56.00	76.00	77.00	80.00	76.00	17860.00
$\bar{x}$	83.50	71.67	75.67	76.83	76.67	74.33	76.67	79.33	78.50	71.83	18292.50
SD	4.55	12.66	5.50	8.42	4.93	10.56	7.20	4.55	6.28	11.72	1010.46
SE	1.86	5.17	2.25	3.44	2.01	4.31	2.94	1.86	2.57	4.78	412.52

Tabelle 57

Arterieller Mitteldruck (= MAP) nach Gabe von D-Oxaprotitin 50 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1c	78.00	80.00	80.00	90.00	90.00	88.00	97.00	87.00	85.00	90.00	21080.00
2c	83.00	80.00	82.00	77.00	79.00	83.00	83.00	85.00	77.00	80.00	19380.00
3c	83.00	92.00	97.00	92.00	93.00	90.00	93.00	93.00	95.00	100.00	22470.00
4c	82.00	72.00	78.00	75.00	78.00	80.00	82.00	82.00	83.00	83.00	19085.00
5c	87.00	85.00	90.00	90.00	92.00	92.00	93.00	83.00	83.00	85.00	21240.00
6c	95.00	93.00	95.00	95.00	98.00	97.00	103.00	83.00	85.00	95.00	22500.00
$\bar{x}$	84.67	83.67	87.00	86.50	88.33	88.33	91.83	85.50	84.67	88.83	20952.50
SD	5.82	8.02	8.10	8.36	8.07	6.15	8.11	4.09	5.85	7.63	1471.54
SE	2.36	3.27	3.31	3.41	3.29	2.51	3.31	1.67	2.39	3.11	600.75

Tabelle 43

Blutzucker (mg%) nach Gabe von D-Oxaprotilin 75 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1d	115.00	81.00	77.00	60.00	56.00	79.00	79.00	88.00	77.00	81.00	17970.00
2d	74.00	76.00	75.00	76.00	76.00	83.00	83.00	88.00	76.00	81.00	19095.00
3d	59.00	75.00	90.00	84.00	78.00	66.00	82.00	82.00	87.00	79.00	19360.00
4d	81.00	78.00	73.00	73.00	74.00	79.00	75.00	77.00	78.00	99.00	18525.00
5d	84.00	81.00	90.00	87.00	81.00	87.00	78.00	90.00	92.00	90.00	20715.00
6d	89.00	80.00	80.00	84.00	77.00	78.00	76.00	78.00	85.00	85.00	19215.00
$\bar{x}$	84.00	79.00	81.00	77.00	74.00	79.00	79.00	84.00	83.00	86.00	19150.00
SD	18.50	2.30	7.50	10.00	6.20	7.10	3.20	5.60	6.50	7.60	926.54
SE	7.60	1.00	3.10	4.10	3.30	2.90	1.30	2.30	2.60	3.10	378.26

Tabelle 49

Pulsfrequenz/min nach Gabe von D-Oxaprotilin (Placebo) p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1f	77.00	64.00	60.00	55.00	58.00	57.00	51.00	54.00	52.00	53.00	14160.00
2f	67.00	65.00	63.00	55.00	55.00	62.00	54.00	62.00	59.00	61.00	15106.00
3f	68.00	90.00	89.00	79.00	97.00	88.00	76.00	77.00	77.00	82.00	21300.00
4f	63.00	52.00	59.00	54.00	53.00	60.00	56.00	54.00	61.00	62.00	14550.00
5f	66.00	74.00	57.00	73.00	68.00	64.00	72.00	66.00	71.00	63.00	17130.00
6f	56.00	55.00	67.00	55.00	59.00	61.00	56.00	57.00	63.00	59.00	15135.00
$\bar{x}$	70.60	67.00	66.00	62.00	65.00	65.00	61.00	62.00	64.00	63.00	16230.00
SD	11.30	13.50	11.90	11.10	16.50	11.50	10.40	8.90	8.90	9.80	2686.52
SE	4.60	5.70	4.90	4.60	6.70	4.60	4.30	3.60	3.60	4.00	1096.77

Tabelle 50

Pulsfrequenz/min nach Gabe von D-Oxaprotitin 12,5 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1a	64.00	54.00	55.00	52.00	50.00	52.00	55.00	61.00	56.00	57.00	13095.00
2a	53.00	54.00	55.00	58.00	53.00	57.00	52.00	55.00	71.00	71.00	13905.00
3a	60.00	59.00	64.00	60.00	60.00	63.00	60.00	62.00	63.00	65.00	14520.00
4a	62.00	54.00	53.00	54.00	48.00	57.00	53.00	53.00	55.00	55.00	12825.00
5a	59.00	59.00	53.00	55.00	66.00	60.00	56.00	61.00	53.00	60.00	13935.00
6a	50.00	59.00	51.00	51.00	55.00	62.00	48.00	46.00	52.00	55.00	12660.00
$\bar{x}$	59.83	56.50	55.17	55.17	55.33	58.50	54.00	56.33	58.33	60.50	13540.00
SD	4.53	2.74	4.58	3.49	6.68	4.04	4.05	6.25	7.31	6.36	825.99
SE	1.97	1.12	1.67	1.42	2.73	1.65	1.65	2.55	2.99	2.60	337.21

Tabelle 51

Pulsfrequenz/min nach Gabe von D-Oxaprotillin 25 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 5)

t/min	-t ₀	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1b	70.00	59.00	64.00	61.00	58.00	57.00	58.00	59.00	61.00	62.00	14355.00
2b	65.00	60.00	62.00	52.00	59.00	59.00	61.00	60.00	59.00	63.00	14205.00
3b	73.00	61.00	57.00	59.00	64.00	67.00	70.00	69.00	72.00	88.00	15975.00
4b	62.00	55.00	51.00	54.00	51.00	52.00	60.00	61.00	58.00	63.00	13380.00
5b	62.00	66.00	60.00	67.00	54.00	61.00	57.00	60.00	61.00	62.00	14520.00
6b	53.00	50.00	50.00	51.00	57.00	52.00	55.00	60.00	60.00	62.00	13230.00
$\bar{x}$	64.17	58.50	57.33	57.33	57.17	58.00	60.17	61.50	61.83	66.67	14277.50
SD	7.03	5.47	5.79	6.15	4.45	5.73	5.27	3.73	5.12	10.46	985.33
SE	2.87	2.23	2.36	2.51	1.82	2.34	2.15	1.52	2.09	4.27	402.26

Tabelle 52

Pulsfrequenz/min nach Gabe von D-Oxaprotitin 50 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1c	71.00	57.00	58.00	56.00	57.00	54.00	59.00	57.00	60.00	61.00	13800.00
2c	69.00	63.00	56.00	54.00	57.00	56.00	67.00	65.00	73.00	67.00	14750.00
3c	63.00	65.00	62.00	60.00	66.00	73.00	78.00	74.00	72.00	73.00	16620.00
4c	66.00	59.00	52.00	51.00	59.00	61.00	60.00	54.00	60.00	58.00	13665.00
5c	58.00	56.00	54.00	56.00	53.00	59.00	56.00	55.00	55.00	60.00	13380.00
6c	66.00	52.00	53.00	52.00	53.00	62.00	56.00	57.00	56.00	61.00	13965.00
$\bar{x}$	65.50	56.67	55.83	54.83	57.50	60.83	62.67	60.33	62.67	63.33	14270.00
SD	4.59	4.76	3.71	3.25	4.81	6.68	8.52	7.74	7.89	5.61	1204.20
SE	1.86	1.94	1.51	1.33	1.96	2.73	3.48	3.16	3.22	2.29	516.11

Tabelle 53

Pulsfrequenz/min nach Gabe von D-Oxaprotitin 75 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1d	71.00	64.00	57.00	61.00	58.00	60.00	71.00	65.00	72.00	71.00	16410.00
2d	70.00	60.00	51.00	57.00	62.00	60.00	68.00	63.00	88.00	61.00	16600.00
3d	61.00	57.00	53.00	60.00	59.00	62.00	65.00	80.00	71.00	67.00	16365.00
4d	62.00	56.00	52.00	56.00	51.00	58.00	61.00	63.00	62.00	54.00	14550.00
5d	56.00	62.00	63.00	59.00	71.00	70.00	78.00	68.00	75.00	75.00	17700.00
6d	53.00	50.00	42.00	52.00	68.00	56.00	50.00	59.00	53.00	59.00	13920.00
$\bar{x}$	62.00	58.00	53.00	58.00	62.00	61.00	66.00	66.00	70.00	68.00	15957.50
SD	7.30	5.00	7.00	3.30	7.20	4.90	9.50	7.30	11.90	10.10	1431.74
SE	3.00	3.00	2.80	1.30	3.00	2.00	3.90	3.00	4.90	4.10	584.51

Tabelle 54

Arterieller Mitteldruck (= MAP) nach Gabe von D-Oxaprotinlin (Placebo) p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1f	80.00	85.00	85.00	82.00	85.00	85.00	85.00	85.00	80.00	78.00	21225.00
2f	77.00	77.00	80.00	78.00	80.00	68.00	68.00	68.00	75.00	78.00	19005.00
3f	93.00	88.00	90.00	90.00	87.00	83.00	78.00	83.00	87.00	85.00	21810.00
4f	95.00	90.00	78.00	82.00	83.00	87.00	87.00	87.00	82.00	78.00	21120.00
5f	73.00	77.00	73.00	73.00	75.00	80.00	83.00	80.00	85.00	73.00	19815.00
6f	100.00	103.00	73.00	97.00	106.00	100.00	102.00	100.00	98.00	97.00	24795.00
$\bar{x}$	85.00	85.00	80.00	84.00	86.00	84.00	84.00	84.00	85.00	82.00	21295.00
SD	10.20	9.90	6.70	8.60	11.40	9.80	11.20	10.40	7.60	8.50	1999.26
SE	4.20	4.00	2.80	3.50	4.70	4.00	4.60	4.20	3.20	3.50	816.20

Tabelle 55

Arterieller Mitteldruck (= MAP) nach Gabe von D-Oxaprotinin 12,5 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1a	90.00	90.00	83.00	83.00	90.00	93.00	92.00	93.00	90.00	90.00	21420.00
2a	85.00	80.00	80.00	83.00	83.00	82.00	83.00	83.00	80.00	83.00	19665.00
3a	85.00	90.00	90.00	96.00	92.00	92.00	95.00	85.00	92.00	95.00	22005.00
4a	88.00	85.00	87.00	87.00	85.00	95.00	97.00	88.00	93.00	85.00	21510.00
5a	85.00	83.00	78.00	87.00	83.00	83.00	90.00	97.00	88.00	83.00	20670.00
6a	102.00	102.00	97.00	107.00	103.00	100.00	105.00	105.00	100.00	100.00	24540.00
$\bar{x}$	89.17	86.33	85.83	90.33	89.33	90.83	93.67	91.83	90.50	89.33	21635.00
SD	6.62	7.76	7.03	9.27	7.66	7.03	7.37	8.26	6.57	7.00	1640.12
SE	2.70	3.17	2.87	3.78	3.13	2.87	3.01	3.37	2.68	2.86	669.57

Tabelle 56

Arterieller Mitteldruck (= MAP) nach Gabe von D-Oxaprotilin 25 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC; 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1b	87.00	87.00	90.00	87.00	87.00	83.00	83.00	87.00	87.00	87.00	20730.00
2b	85.00	82.00	75.00	78.00	80.00	80.00	83.00	90.00	82.00	85.00	19545.00
3b	85.00	85.00	85.00	86.00	86.00	95.00	90.00	90.00	90.00	98.00	21525.00
4b	83.00	80.00	82.00	80.00	85.00	80.00	85.00	82.00	78.00	82.00	19590.00
5b	75.00	88.00	93.00	90.00	90.00	93.00	93.00	92.00	88.00	85.00	21765.00
6b	98.00	96.00	103.00	103.00	103.00	113.00	105.00	112.00	97.00	97.00	25005.00
$\bar{x}$	85.50	86.67	88.00	87.67	88.83	90.67	89.83	92.17	87.00	89.00	21360.00
SD	7.42	6.31	9.67	8.87	7.73	12.72	8.45	10.32	6.57	6.78	2015.01
SE	3.03	2.58	3.96	3.62	3.16	5.19	3.45	4.21	2.68	2.77	822.82

Tabelle 57

Arterieller Mitteldruck (= MAP) nach Gabe von D-Oxaprotillin 50 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1c	78.00	80.00	80.00	90.00	90.00	88.00	97.00	87.00	85.00	90.00	21060.00
2c	83.00	80.00	82.00	77.00	79.00	83.00	83.00	85.00	77.00	80.00	19380.00
3c	83.00	92.00	97.00	92.00	93.00	90.00	93.00	93.00	95.00	100.00	22470.00
4c	82.00	72.00	78.00	75.00	78.00	90.00	82.00	82.00	83.00	83.00	19065.00
5c	87.00	85.00	90.00	90.00	92.00	92.00	93.00	83.00	83.00	85.00	21240.00
6c	95.00	93.00	95.00	95.00	98.00	97.00	103.00	83.00	85.00	95.00	22500.00
$\bar{x}$	84.67	83.67	87.00	86.50	88.33	88.33	91.83	85.50	84.67	88.83	20952.50
SD	5.82	8.02	8.10	8.36	8.07	6.15	8.11	4.09	5.85	7.63	1471.54
SE	2.36	3.27	3.31	3.41	3.29	2.51	3.31	1.67	2.39	3.11	600.75

Tabelle 5b

Arterieller Mitteldruck (= MAP) nach Gabe von D-Oxaprotin 75 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 6)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1d	87.00	85.00	93.00	97.00	93.00	98.00	93.00	88.00	78.00	83.00	22965.00
2d	73.00	72.00	80.00	80.00	75.00	77.00	78.00	83.00	80.00	70.00	19770.00
3d	85.00	83.00	88.00	88.00	93.00	90.00	102.00	123.00	105.00	105.00	25065.00
4d	80.00	80.00	92.00	85.00	93.00	92.00	92.00	93.00	97.00	95.00	23370.00
5d	88.00	83.00	97.00	78.00	85.00	83.00	81.00	92.00	92.00	93.00	22350.00
6d	92.00	95.00	97.00	93.00	93.00	103.00	93.00	83.00	102.00	102.00	24375.00
$\bar{x}$	84.00	84.00	91.00	87.00	89.00	91.00	90.00	94.00	92.00	91.00	22962.50
SD	6.70	7.20	6.40	7.40	7.40	9.50	8.80	15.00	11.20	13.00	1851.84
SE	2.80	2.90	2.60	3.00	3.00	3.90	3.60	6.10	4.60	5.30	756.01

Tabelle 59

Uti-Sekretion (ng/ml) nach Gabe von L-Oxaprotinin 75 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 12)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1e	0.40	0.50	1.10	7.50	8.70	6.60	2.10	0.80	0.50	0.30	625.00
2e	0.10	0.70	0.60	0.30	0.30	0.20	0.90	2.70	2.10	0.70	234.00
3e	0.20	0.10	0.20	0.20	0.30	0.20	0.20	0.10	0.50	8.90	186.00
4e	0.60	6.30	6.30	4.50	6.20	6.10	3.90	5.10	6.40	5.80	1336.50
5e	0.20	0.40	0.10	0.10	0.10	0.20	0.10	1.90	1.80	1.90	163.50
6e	0.30	0.70	3.00	6.60	2.90	1.20	0.50	0.80	0.40	0.40	478.50
7e	0.30	0.20	0.20	5.10	7.00	6.80	0.80	0.30	2.60	0.30	691.50
8e	0.40	0.30	0.20	0.40	0.70	3.30	1.80	2.90	3.10	1.00	391.50
9e	0.20	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	24.00
10e	0.30	7.90	8.60	5.60	2.10	0.60	0.70	1.10	1.30	2.30	766.00
11e	0.20	0.10	0.20	1.20	3.40	1.10	0.40	0.20	0.20	0.60	211.50
12e	0.70	2.60	0.10	3.50	0.90	0.40	0.30	0.20	0.20	0.20	390.00
$\bar{x}$	0.34	1.66	2.24	2.91	2.73	2.25	0.98	1.35	1.60	1.86	474.75
SD	0.02	2.65	3.05	2.81	3.01	2.71	1.12	1.54	1.83	2.73	371.89
SE	0.01	0.77	0.89	0.81	0.67	0.78	0.32	0.44	0.53	0.79	107.36

Tabelle 80

GI-Sekretion (ng/ml) nach Gabe von D-Oxaprotilin 75 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 12)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1d	0.40	0.40	2.00	9.30	9.50	7.60	3.80	1.80	0.90	0.70	1069.50
2d	0.20	0.30	0.20	0.10	0.20	3.30	9.80	9.10	4.70	2.10	858.00
3d	0.10	0.10	0.10	0.60	3.40	7.20	1.70	0.50	1.50	5.10	528.00
4d	0.10	0.30	0.30	5.20	13.70	11.10	8.30	6.60	7.40	8.20	1705.50
5d	0.10	0.20	0.10	0.40	0.20	5.00	7.80	1.80	0.80	2.60	525.00
6d	0.30	0.40	0.40	1.10	3.60	15.70	13.60	9.60	8.00	9.70	1717.50
7d	0.50	0.80	0.50	0.30	0.40	1.10	3.50	3.40	6.00	5.60	552.00
8d	0.00	0.50	0.50	0.50	2.70	8.80	15.90	12.40	4.90	3.50	1431.00
9d	0.10	0.10	0.10	0.20	2.10	3.30	6.20	2.60	0.40	0.20	451.50
10d	0.20	1.40	3.60	7.40	7.40	9.10	20.00	22.60	11.60	6.30	2560.50
11d	0.20	0.30	0.30	0.30	3.00	9.90	6.60	4.10	3.80	2.20	877.50
12d	0.60	5.10	2.20	0.80	0.50	3.60	12.60	8.70	6.10	4.50	1179.00
$\bar{x}$	0.32	0.83	0.86	2.18	3.91	7.16	9.15	6.93	4.68	4.23	1121.75
SD	0.03	1.39	1.12	3.22	4.23	4.12	5.47	6.21	3.42	2.91	639.34
SE	0.01	0.40	0.32	0.93	1.22	1.19	1.58	1.79	0.99	0.84	184.56

Tabelle 61
ACTH-Sekretion (pg/ml) nach Gabe von L-Oxaprotilin 75 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 12)

t/min	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1e	5.00	5.00	6.00	5.00	5.00	5.00	8.00	10.00	9.00	1520.00
2e	37.00	31.00	34.00	19.00	18.00	16.00	18.00	19.00	17.00	5340.00
3e	31.00	21.00	66.00	47.00	33.00	24.00	29.00	33.00	27.00	8140.00
4e	21.00	17.00	14.00	9.00	12.00	15.00	14.00	12.00	16.00	3290.00
5e	14.00	9.00	8.00	5.00	5.00	5.00	10.00	14.00	14.00	2060.00
6e	11.00	10.00	9.00	5.00	5.00	5.00	7.00	8.00	12.00	1770.00
7e	10.00	11.00	5.00	5.00	10.00	9.00	7.00	5.00	5.00	1790.00
8e	11.00	13.00	11.00	11.00	13.00	11.00	11.00	12.00	12.00	2770.00
9e	6.00	9.00	10.00	10.00	8.00	11.00	12.00	12.00	16.00	2520.00
10e	10.00	12.00	16.00	11.00	8.00	10.00	9.00	8.00	12.00	2520.00
11e	5.00	5.00	5.00	5.00	9.00	10.00	10.00	11.00	10.00	1670.00
12e	14.00	9.00	9.00	9.00	5.00	8.00	10.00	11.00	12.00	2060.00
$\bar{x}$	15.00	12.00	16.00	12.00	11.00	11.00	12.00	13.00	14.00	2954.00
SD	10.00	7.60	17.60	11.80	8.00	5.50	6.20	7.20	5.40	1935.00
SE	2.90	2.20	5.10	3.40	2.30	1.60	1.80	2.10	1.60	559.00

Tabelle 62

ACTH-Sekretion (pg/ml) nach Gabe von D-Oxaprotilin 75 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 12)

t/min	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob										
1d	12.00	12.00	15.00	17.00	34.00	39.00	37.00	35.00	29.00	6250.00
2d	14.00	31.00	36.00	49.00	75.00	82.00	60.00	37.00	13.00	11650.00
3d	67.00	82.00	64.00	61.00	64.00	61.00	56.00	50.00	19.00	14700.00
4d	44.00	37.00	47.00	49.00	48.00	55.00	53.00	50.00	50.00	11540.00
5d	13.00	9.00	12.00	19.00	38.00	52.00	51.00	50.00	32.00	7670.00
6d	15.00	11.00	12.00	10.00	42.00	36.00	54.00	71.00	50.00	7930.00
7d	23.00	17.00	19.00	25.00	47.00	86.00	67.00	48.00	38.00	10310.00
8d	27.00	34.00	75.00	65.00	93.00	150.00	135.00	120.00	65.00	21740.00
9d	28.00	36.00	37.00	38.00	38.00	47.00	45.00	43.00	51.00	9750.00
10d	5.00	26.00	33.00	30.00	25.00	42.00	46.00	50.00	30.00	8350.00
11d	5.00	13.00	16.00	26.00	11.00	20.00	15.00	10.00	9.00	3740.00
12d	13.00	16.00	5.00	16.00	23.00	25.00	20.00	15.00	21.00	4180.00
$\bar{x}$	22.00	27.00	31.00	34.00	45.00	58.00	53.00	48.00	34.00	9818.00
SD	18.00	20.20	22.10	18.40	23.10	35.20	30.00	28.00	17.30	4902.00
SE	5.20	5.80	6.40	5.30	6.70	10.20	8.70	8.10	5.00	1415.00

Tabelle 33

Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach Gabe von L-Oxaprotilin 75 mg p.o. ($\bar{x} \pm \text{SE}$; AUC: 0-240 min) ($n = 12$)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1e	22.00	16.80	11.70	10.90	8.20	6.90	6.00	5.40	5.10	4.90	1951.50
2e	22.40	16.60	13.40	15.50	10.90	9.30	7.40	6.70	8.10	7.00	2493.00
3e	10.60	7.10	6.60	11.00	9.70	7.30	7.00	8.00	6.60	6.60	1891.50
4e	18.30	11.70	9.40	9.10	7.80	6.80	6.80	8.10	7.20	6.90	1935.00
5e	23.50	13.20	9.60	8.30	7.10	6.10	4.70	4.20	7.80	8.30	1756.50
6e	19.30	12.50	11.00	7.40	6.00	5.30	4.00	3.70	4.70	3.50	1503.00
7e	11.80	8.10	6.80	5.10	4.90	4.30	6.80	4.70	3.80	3.20	1261.50
8e	10.60	6.90	5.70	5.70	5.70	5.10	4.20	4.40	4.50	3.40	1213.50
9e	10.40	6.70	5.10	2.80	3.10	2.70	6.70	5.60	5.80	7.90	1173.00
10e	13.90	7.70	5.90	6.70	6.20	5.30	4.60	6.00	7.70	8.90	1521.00
11e	9.60	6.00	4.60	3.90	3.00	3.00	3.90	1.40	1.90	1.50	763.50
12e	11.60	10.70	8.40	8.10	6.50	5.10	4.50	4.50	6.50	8.40	1594.50
$\bar{x}$	15.36	10.33	8.18	7.86	6.59	5.60	5.55	5.23	5.81	5.68	1586.13
SD	5.39	3.84	2.85	3.50	2.37	1.85	1.34	1.87	1.87	2.47	457.53
SE	1.56	1.11	0.82	1.01	0.68	0.53	0.39	0.54	0.54	0.71	132.08

Tabelle 64

Cortisol-Sekretion ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) nach Gabe von D-Oxaprotilin 75 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 12)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1d	22.60	15.10	13.20	9.30	8.90	11.00	13.80	14.30	10.90	11.20	2636.50
2d	25.40	13.30	9.40	9.50	14.50	20.10	21.60	16.00	13.20	11.90	3567.00
3d	14.10	11.40	10.20	11.10	11.30	10.30	12.50	13.20	10.10	7.60	2646.00
4d	14.70	10.20	9.60	9.90	11.70	12.70	13.90	14.80	13.00	10.30	2872.50
5d	14.80	8.90	6.00	4.70	5.10	6.50	9.60	14.70	12.90	9.50	2061.00
6d	17.80	11.70	10.10	7.40	6.20	9.10	12.70	10.80	17.40	15.10	2613.00
7d	11.10	8.50	6.00	5.00	5.40	11.60	14.90	15.10	14.00	12.70	2478.00
8d	16.10	8.10	7.70	10.10	9.60	10.60	13.50	12.70	13.40	14.00	2655.50
9d	9.70	5.80	5.90	7.80	8.10	9.20	9.70	9.30	11.20	9.20	2061.00
10d	15.00	7.90	5.70	5.80	5.30	4.80	4.70	8.20	8.60	11.10	1578.00
11d	9.80	5.50	4.60	6.70	8.20	6.90	6.90	8.00	5.90	5.00	1573.50
12d	10.50	6.60	6.50	5.50	5.10	7.80	15.20	8.30	7.80	6.40	1861.00
$\bar{x}$	14.63	9.42	7.91	7.73	8.28	10.05	12.42	12.28	11.53	10.33	2402.25
SD	5.11	2.99	2.56	2.20	3.07	3.91	4.36	3.30	3.13	3.00	586.75
SE	1.48	0.86	0.74	0.64	0.89	1.13	1.26	0.95	0.90	0.87	169.96

Tabelle 85

PIL-Sekretion ($\mu\text{U/ml}$) nach Gabe von L-Oxaprotilin 75 mg p.o. ($\bar{x} \pm \text{SE}$; AUC; 0-240 min) ($n = 12$)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
1e	249.00	127.00	98.00	80.00	86.00	81.00	71.00	50.00	29.00	33.00	17250.00
2e	300.00	157.00	126.00	161.00	144.00	186.00	124.00	111.00	90.00	143.00	32760.00
3e	295.00	273.00	330.00	396.00	365.00	347.00	390.00	474.00	479.00	399.00	93510.00
4e	118.00	113.00	78.00	74.00	189.00	117.00	69.00	85.00	90.00	94.00	24765.00
5e	676.00	407.00	196.00	228.00	216.00	195.00	210.00	180.00	188.00	152.00	50835.00
6e	210.00	151.00	122.00	138.00	115.00	141.00	248.00	178.00	142.00	154.00	37095.00
7e	153.00	114.00	90.00	54.00	37.00	55.00	39.00	72.00	99.00	108.00	16710.00
8e	185.00	132.00	115.00	138.00	155.00	116.00	136.00	203.00	202.00	165.00	36405.00
9e	190.00	142.00	129.00	136.00	139.00	132.00	130.00	116.00	104.00	109.00	30345.00
10e	251.00	274.00	197.00	234.00	240.00	226.00	194.00	257.00	214.00	256.00	54810.00
11e	670.00	541.00	544.00	612.00	576.00	567.00	453.00	562.00	467.00	459.00	128430.00
12e	155.00	171.00	155.00	184.00	188.00	163.00	200.00	210.00	229.00	239.00	46020.00
$\bar{x}$	251.00	216.83	181.83	202.92	204.17	193.83	190.33	208.17	194.42	192.58	47411.25
SD	188.10	134.81	132.98	158.16	143.40	139.92	124.71	158.59	143.39	125.29	32830.32
SE	54.30	38.92	38.39	45.66	41.39	40.39	36.00	45.78	41.39	36.46	9477.30

Tabelle 66

PKU-Sekretion ($\mu\text{U/ml}$) nach Gabe von D-Oxaprotinin 75 mg p.o. ($\bar{x}$ +/- SE; AUC: 0-240 min) (n = 12)

t/min	-60	0	30	60	90	120	150	180	210	240	Fläche
Prob											
1d	138.00	63.00	110.00	100.00	64.00	51.00	89.00	84.00	74.00	76.00	19245.00
2d	295.00	142.00	101.00	79.00	99.00	112.00	174.00	125.00	130.00	125.00	28606.00
3d	259.00	231.00	261.00	198.00	227.00	267.00	357.00	419.00	293.00	240.00	67725.00
4d	162.00	102.00	90.00	25.00	84.00	81.00	91.00	75.00	102.00	132.00	19950.00
5d	333.00	144.00	127.00	99.00	112.00	81.00	201.00	689.00	546.00	367.00	63315.00
6d	249.00	174.00	172.00	142.00	174.00	222.00	234.00	203.00	285.00	406.00	51660.00
7d	120.00	133.00	72.00	84.00	96.00	73.00	119.00	149.00	191.00	177.00	26170.00
8d	220.00	202.00	152.00	165.00	137.00	157.00	250.00	263.00	316.00	391.00	52395.00
9d	242.00	115.00	165.00	137.00	134.00	56.00	126.00	165.00	163.00	174.00	32715.00
10d	374.00	183.00	199.00	185.00	180.00	166.00	160.00	175.00	194.00	202.00	43545.00
11d	617.00	465.00	457.00	487.00	474.00	481.00	511.00	465.00	405.00	501.00	112890.00
12d	210.00	243.00	214.00	304.00	229.00	238.00	387.00	285.00	347.00	332.00	68745.00
$\bar{x}$	268.33	163.08	176.67	167.08	167.50	165.42	225.75	258.08	253.83	260.25	49060.00
SD	133.10	103.20	104.21	123.54	110.41	124.01	132.00	182.70	138.09	134.74	26832.70
SE	38.42	29.79	30.06	35.66	31.87	35.80	38.10	52.74	39.86	38.90	7745.93

1. BIOSIGMA: J-125 Prolaktin RIA Broschüre (1980)
2. BLACKARD, W.G., HEIDINGSFELDER, S.A.:
Adrenergic receptor control mechanisms for growth hormone secretion
J. clin. Invest. Vol.47: 1407 - 1413 (1968)
3. CARLSSON, A.:
The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system
Pharmacol. Rev. 11: 490 (1959)
4. CATT, K.J.:
Growth hormone
Lancet i, 933 - 939 (1970)
5. CHECKLEY, S.A.:
Corticosteroid and growth hormone response to methylamphetamine in depressive illness
Psychol. Med. 9, 107 - 115 (1979)
6. COLE, E.N., GROOM, G.V., LINK, J.:
Plasma prolactin concentrations in patients on clomipramine
Postgraduate Med. J., 52: (Suppl. 3) 93 - 100 (1976)

7. DELINI-STULA, A.:
Drug-induced alterations in animal behaviour as a tool
for the evaluation of antidepressants: correlation with
biochemical effects
Handbook of Exp. Pharmacol., eds. F. Hoffmeister and G.
Stille, Vol. 55 (Psychotr. Agents, Part 1) pp. 505 - 526
Berlin: Springer Verlag (1980)
8. DELINI-STULA, A., HAUSER, K., BAUMANN, P., OLPE, H.R.,
WALDMEIER, P.C., STORNI, A.:
Stereospecificity of behavioural and biochemical responses
to oxaprotiline - a new antidepressant
Advances in biochem. Pharmacol. Typical and atypical
antidepressants: molecular mechanisms.
(Eds. E. Costa and G. Racagni) Raven Press New York (1982)
9. DELINI-STULA, A., VASSOUT, A., HAUSER, K., BITTIGER, H.,
BÜCH, O., OLPE, H.R.:
Oxaprotiline and its enantiomers: do they open new avenues
in the research of the mode of action of antidepressants
Proc. CINP Satellite Symp.: Frontiers in Neuropsychiat.
Res., ed. E. Uschin, Corfu, June 28 - 30, (1982), in press
10. FRANTZ, A.G., KLEINBERG, D.L., NOEL, G.L., SUH, H.K.:
Effects of neuroleptics on the secretion of prolactin and
growth hormone
Endocrinol., Excerpts Medicine, Proc. of the Fourth Intern.
Congress of Endocrinol., Washington DC, June 18 - 24, Sear

- R.O., Ebling F.T.G., Henderson T.W. (eds.). American Elsevier, pp. 144 - 149 (1972)
11. FINKELSTEIN, J.W., ROFFWAY, H.P., VOYER, R.M., KREAM, J., HELLMANN, L.:
Age-related changes in the twenty-four-hour spontaneous secretion of GH
J.clin. endocrinol. Metab. 35, 665 - 670 (1972)
12. GEISSER, S., GREENHOUSE, S.W.:
An extension of box's results on the use of the F-distribution in multivariate analysis
Annals of Math. Statistics 29, 885 - 891 (1958)
13. HAUSER, K.:
CGP 12104/A: biochemistry and receptor studies
CIBA GEIGY Biology Report 12/82 (1982)
14. HUGHES, D.:
Clomipramine (anafranil) and prolactin secretion
J. Internal. Med. Res. 1: 317 - 320 (1973)
15. HYTTTEL, J.:
Citalopram - pharmacological profile of a specific serotonin uptake inhibitor with antidepressant activity
Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry 6, 3: 227 - 295 (1982)

16. IMURA, H., KATO, Y., IKEDA, M., MORIMOTO, M., YAWATA, M.:
Effects of adrenergic-blocking or -stimulating agents on
plasma growth hormone, immunoreactive insulin, and blood
free fatty acid levels in man
J. clin. Invest. 50, 1069 - 1079 (1971)
17. JONES, R.B., LUSCOMBE, D.K. & GROOM, G.V.:
Plasma prolactin concentrations in normal subjects and
depressive patients following oral clomipramine
Postgrad. Med. J. 53, Suppl. 4., 166 - 171 (1977)
18. KROPP, M.:
Die neuroendokrinologische und antidepressive Wirkung des
Oxaprotilin
Dissertationsschrift (1983)
19. KUSS, H.-J., NATHMANN, M.:
Quantitative Bestimmung trizyklischer Antidepressiva mit
der Hochdruckflüssigkeitschromatographie
Arzneim. Forschung Drug Res. 28. (II), 8, 1301 - 1302
(1978)
20. LAAKMANN, G., SCHUHMACHER, G., BENKERT., O., von WERDER,
K.:
Stimulation of growth hormone secretion by desimipramine
and chlorimipramine in man
J. clin. endocrinol. Metab. 44: 1010 - 1013 (1977)

21. LAAKMANN, G., BENKERT, O.:
Effects of antidepressants on pituitary hormones
Depressive Disorders, Symp. Rome 1977. pp. 255 - 266
Schattauer Verlag, Stuttgart - New York (1978)
22. LAAKMANN, G., GUILLERY, T., BENKERT, O., EVERSMAHN, T.:
Influence of nomifensine on growth hormone, prolactin,
luteinising hormone and thyrotropin in healthy subjects
and hyperprolactinemic patients
J. Obols, C. Ballus, E. Gonzalez Monclus and J. Pujol
(eds.): Biol. Psychiatry today. Proc. of the IInd World
Congress on Biol. Psychiatry, Barcelona 1978, pp. 705 -
710. Elsevier/North-Holland Biomedical press, Amsterdam,
New York, Oxford (1979)
23. LAAKMANN, G.:
Mechanisms of mianserin and other antidepressants studies
in their effects on the pituitary hormone secretion in man
Tipo-Litografia D. Monforte, Catania, pp. 69 - 78 (1980)
24. LAAKMANN, G.:
Beeinflussung der Hypophysenvorderlappen-Hormonsekretion
durch Antidepressiva bei gesunden Probanden, neurotisch
und endogen depressiven Patienten.
Nervenarzt 51, S. 725 - 732 (1980)

25. LAAKMANN, G.:
Neuroendocrinological findings in affective disorders
after administration of antidepressants
Advances in Biol. Psychiatry, Vol. 5, pp. 67 - 84.
Karger Verlag, Basel (1980)
26. LAAKMANN, G.:
Mechanisms of HGH response to DMI in volunteers and
depressed patients
Radouco-Thomas C. and F. Garcin (eds.): Abstracts of
the 12th CINP Congress Göteborg, Schweden, No. 597,
p. 312. Pergamon press (1980)
27. LAAKMANN, G.:
Comparison of the GH-, and prolactin-stimulation
induced by diazepam, metuclozepam and desimipramine
and the inhibitory effect of phentolamin on diazepam-
induced GH-stimulation in man
Neuroendocrinol. letters. Abstract of the Psycho-
neuroendocrinol. Congress in Montreal. Vol. 3,
Issue 2, p. 102 (1981)
28. LAAKMANN, G., SCHÖN, H.W., WITTMANN, M.:
Desimipramine and growth hormone secretion
Lancet 31: 996 (1981)

29. LAAKMANN, G., SCHÖN, H.-W., WITTMANN, M., ZYGAN, K.:
Effect of receptor blockers on the desimipramine-induced
stimulation of growth hormone and prolactin in man
E. Endrőczy, D. de Wied, L. Angelucci, U. Scapagnini
(eds.):
Integrative Neurohumoral Mechanisms. Elsevier/North-
Holland Biomed. Press, Amsterdam, New York, Oxford (1983)
30. LAAKMANN, G., WITTMANN, M., GUGATH, M., MÜLLER, O.A.,
TREUSCH, J., WAHLSTER, U., STALLA, G.K.:
Effects of psychotropic drugs (desimipramine, chlor-
imipramine, sulpiride, diazepam) on the human HPA-Axis
Psychopharmacology (in press) (1984)
31. LAAKMANN, G., GUGATH, M., KUSS, H.-J., ZYGAN, K.:
Comparison of growth hormone and prolactin stimulation
induced by chlorimipramine and desimipramine in man in
connection with chlorimipramine metabolism
Psychopharmacology 82: 62 - 67 (1984)
32. LAAKMANN, G., SCHÖN, H.W., BLASCHKE, D., WITTMANN, M.:
Dose-dependant growth hormone, prolactin and cortisol
stimulation after i.v.-administration of desimipramine
in human subjects
Psychoneuroendocrinology (in press) (1984)

33. LAAKMANN, G., SCHÖN, H.W., ZYGAN, K., WEISS, A., WITTMANN, M., MEIGNER, R.:
Effects of receptor blockers (methysergide, propranolol, phentolamine, yohimbine and prazosin) on the desimipramine-induced pituitary hormone stimulation in humans
Part III: HPA-Axis
Psychoneuroendocrinology (submitted for publication)
(1984)
34. LAAKMANN, G., ZYGAN, K., SCHÖN, H.W., WEISS, A., WITTMANN, M., MEIGNER, R., BLASCHKE, D.:
Effect of receptor blockers (methysergide, propranolol, phentolamine, yohimbine and prazosin) on the desimipramine-induced pituitary hormone stimulation in humans
Part I: growth hormone (GH)
Psychopharmacology (submitted for publication) (1984)
35. LAL, S., TOLIS, G., MARTIN, J.B., BROWN, G.M., GUYDA, H.:
Effect of clonidine on growth hormone, prolactin, luteinising hormone, follicle-stimulating hormone and thyroid stimulating hormone in the serum of normal man
J. clin. endocrinol. Metabol. 41: 827 - 832 (1975)
36. LANCRANJAN, J., OHNHAUS, E., GIRARD, J.:
The adrenoceptor control of adrenocorticotropin secretion in man
J. clin. endocrinol. Metab. 49: 227 - 230 (1979)

37. LIDBRINK, P., JONSSON, G., FUXE, K.:
The effect of imipramine-like drugs and antihistamine
drugs on uptake mechanisms in the central noradrenalin
and 5-hydroxytryptamine neurons
Neuropharmacology 10: 521 - 536 (1971)
38. MAANY, I., MENDELS, J., FRAZER, A., BRUNSWICK, D.:
A study of growth hormone release in depression
Neuropsychobiology 5, 282 - 289 (1979)
39. MAITRE, L., WALDMEIER, P.C., BAUMANN, P.A., STÄHLIN, M.:
Effect of maprotiline, a new antidepressant drug, on
serotonin uptake
Adv. Biochem. Psychopharmacol. 10, 297 - 304 (1974)
40. MAITRE, L., MOSER, P., BAUMANN, P.A & WALDMEIER, P.C.:
Amine uptake inhibitors: criteria of selectivity
Acta Psychiat. Scand., Suppl. 280. Biogenic Amines and
Affective Disorders, eds. T.H. Svensson and A. Carlsson,
Vol. 61, pp. 97 - 110. Copenhagen: Munksgaard (1980)
41. MARTIN, J.B., REICHLIN, S., BROWN, G.M.:
Clinical neuroendocrinology
ed. Davis, Philadelphia (1977)

42. MATUSSEK, N.:
Stoffwechselfathologie der Zyklothymie und Schizophrenie
K.P. Kisker, J.E. Meyer, C. Müller, E. Strömrgren (eds.):
Psychiatrie der Gegenwart I/2. Springer Verlag, Berlin-
Heidelberg-New York (1980)
43. MATUSSEK, N., ACKENHEIL, M., HIPPIUS, H., MÜLLER, F.,
SCHRÖDER, H.TH., SCHULTES, H., WASILEWSKI, B.:
Effect of clonidine on growth hormone release in
psychiatric patients and controls
Psychiatry Res. 2, 25 - 36 (1980)
44. MUELLER, O.A., FINK, R., BAUR, X., EHBAUER, M., MADLER,
M., SCRIBA, P.C.:
ACTH im Plasma: Extraktion und Bestimmung
GIT Labormed. 2: 117 - 124 (1978)
45. NAKAI, K., IMURA, H., YOSHIMI T., MATSUKURA, S.:
Adrenergic control mechanisms for ACTH secretion in man
Acta endocrinol. (KBH.) 74: 263 - 270 (1973)
46. PLONK, J.W., BIVENS, C.H., FELDMAN, J.M.:
Inhibition of hypoglycemia-induced cortisol secretion
by the serotonin antagonist cyproheptadiene
J. clin. endocrinol. Metab. 38: 836 - 840 (1974)

47. REES, L., BUTLER, P.W.P., GÖSLING, C., BESSER, G.M.:
Adrenergic blockade and the corticosteroid and growth
hormone response to methylamphetamine
Nature 228: 565 - 566 (1970)
48. ROTH, J.S.M., GLICK, P., CUATRECASAS and HOLLANDER, C.S.:
Acromegaly and other disorders of growth hormone secretion
Ann. Internal. Med. 66: 760 (1967)
49. SIMPSON, G.M.:
Principles and technics of applied mathematics
Wiley, New York (1956)
50. STULA, A.:
Psychopharmacology of CGP 12104/A the (+)-enantiomer of
oxaprotiline
CIBA GEIGY Biology report 28/82 (1982)
51. TAKAHASHI, Y., KIPPIUS, D.M., DAUGHADAY, W.H.:
GH-secretion during sleep
J. clin. Invest. 47, 2079 - 2090 (1968)
52. TURKINGTON, R.W.:
Prolactin secretion in patients treated with various drugs
Arch. Intern. Med. 130: 349 - 354 (1972)

53. WALDMEIER, P.C., BAUMANN, P.A., HAUSER, K., MAITRE, L.,
STORNI, A.:
Oxaprotiline, a noradrenaline uptake inhibitor with an
active and an inactive enantiomer
Biochemic. Pharmacol., Vol. 31, No. 12, pp. 2169 - 2176
Pergamon Press Ltd. (1982)
54. WIDERLÖV, E., WIDE, L., SJÖSTRÖM, R.:
Effects of tricyclic antidepressants on human plasma
levels of TSH, GH and prolactin
Acta Psychiat. Scand. 58, 449 - 456 (1978)
55. WILCOX, C.S., AMIROFF, A.J., MILLAR, J.G.B., KEENAN, J.,
KREMER, M.:
Circulating levels of corticotropin and cortisol after
infusion of L-Dopa, dopamine and noradrenaline in man
Clin. Endocrinol. 4: 191 - 198 (1975)
56. WITTMANN, M., LAAKMANN, G., CHUANG, I., GUGATH, M.:
Effect of receptor blockers on the chlorimipramine-
induced cortisol secretion
Neuroendocrinol. letters, Vol. 4,3 p. 208 (1982)

LEBENS LAUF

Name: Renate Gundula Meißner, geb. Gröbl
 Geboren: 14. 5. 1955
 in München
 Vater: Fritz Gröbl, Tiefbauingenieur
 Mutter: Gundula Gröbl, geb. Meyer
 Geschwister: zwei Brüder
 Fritz (29), Thomas (20)

Schulen:

1961 - 1965 Volksschule
 1965 - 1974 Louise-Schröder-Gymnasium München
 mit Abschluß Abitur

Studium:

1975 - 1976 Studium der kath. Theologie und
 Physik an der LMU-München
 1977 - 1983 Studium der Humanmedizin an der
 LMU-München mit Abschluß Staats-
 examen
 31. 5. 1983 Approbation als Arzt

Berufstätigkeit:

Juli 1983 Wissenschaftliche Assistentin im
 bis Februar 1984 Rahmen der neuroendokrinen
 Forschung unter OA Dr. G. Laakmann
 an der Psychiatrischen Klinik der
 Universität München

seit 27. 5. 1981 verheiratet mit
 Dr. med. Horst Meißner, Arzt

23. 2. 1985 Geburt unseres Sohnes Dominik

